

- multiparitatea;
- creșterea presiunii intraabdominale secundar unor factori medicali (fumat, bronșită cronică, constipație) sau unor factori de mediu (meserii care necesită ridicarea de greutate);
- traumatismele planșeului pelvin și leziuni nervoase secundare traumatismelor obstetricale sau nonobstetricale;
- menopauza.

Toți acești factori favorizanți sunt legați de unul sau de mai mulți dintre cei trei factori esențiali care interacționează, determinând apariția incontinenței urinare de efort. Acești trei factori sunt:

A. Pierderea suportului gâtului vezicii urinare și a uretrei, care determină hipermobilitatea acestor structuri, cu deplasarea gâtului vezicii urinare:

- suportul normal al gâtului vezicii urinare și al uretrei proximale este dat de fascia endopelvină, care este situată sub uretră și este atașată lateral de arcul tendinos al fasciei pelvisului, mușchiul levator ani și peretele vaginal anterior;

- suportul pe care aceste structuri îl dau vezicii urinare și uretrei proximale este dinamic și nu static, adică poziția gâtului vezicii urinare este sub control voluntar;

- gâtul vezical nu este poziționat în mod normal într-o poziție fixă;

- în timpul creșterii presiunii intraabdominale, la pacientele cu incontinență de efort este depășită presiunea intrauretrală, aceasta nu din cauza faptului că presiunea este transmisă planșeului pelvin, ci ca urmare a pierderii suportului posterior al uretrei și gâtului vezical, pierdere care împiedică apariția compresiunii normale a acestor structuri și determină pierderea de urină;

- teoriile anterioare (vechi) legau apariția incontinenței urinare de efort secundare de creșterea unghiului posterior uretrovezical (normal este de 120°, iar în incontinență este de 180°); totodată, ele considerau că presiunea generată intraabdominal și apoi direct transferată vezicii urinare nu mai este transferată preferențial uretrei în scopul menținerii unui gradient presional uretrovezical din cauza pierderii poziției retropubiene a joncțiunii uretrovezicale;

- aceste teorii mai vechi nu pot explica de ce multe femei care au joncțiunea uretrovezicală coborâtă sub diafragma urogenitală sunt totuși continente.

B. Integritatea structurală a mecanismului sfincterian:

- componentele implicate în închiderea lumenului uretral sunt, după cum s-a amintit anterior: ansa detrusorului, mușchiul trigonal inelar, sfincterul extern al uretrei;

- mecanismul de continență uretral poate fi afectat din cauza neuropatiei sau a traumatismelor (obstetricale sau nonobstetricale).

C. Afectarea neurologică a planșeului pelvin:

- denervarea, în urma leziunilor nervilor ce inervează mușchii striati ai planșeului pelvine, este un factor esențial al genezei incontinenței urinare de efort;

- ipoteza actuală leagă denervarea apărută în urma leziunilor de hipermobilitatea gâtului vezicii și de afectarea mecanismului sfincterian.

Presiunea uretrală de închidere în repaus joacă un rol important, în sensul următor: cu cât această presiune este mai mare înaintea eforturilor, cu atât mai mare este gradientul presional de efort care poate fi tolerat în cursul activităților fizice.

Etiologie

Cauzele implicate în apariția incontinenței urinare de efort sunt: cauze congenitale, cum ar fi deformările bazinului sau hipoplazia ridicătorilor ani și cauze dobândite, cum ar fi traumatismul obstetrical, intervențiile chirurgicale ce modifică anatomia locală, deficiența estrogenică și afectarea inervației locale (pot determina afectarea mecanismului de închidere a uretrei) etc.

Diagnostic

Din anamneză reținem că acuza principală a bolnavei este pierderea involuntară de urină, care este legată de orice efort fizic. Tusea, strănutul, râsul, ridicarea greutăților, fuga, schimbările de poziție sunt factori care declanșează pierderea spontană de urină.

Gravitatea incontinenței este greu de apreciat. În formele ușoare, pierderea de urină apare numai la eforturi mari. În incontinențele severe pierderea de urină este frecventă (mai mult de 6 micțiuni în 24 de ore sunt considerate frecvente), în cantitate apreciabilă, apărând la orice formă de efort ce crește presiunea intraabdominală. În situațiile mai severe pierderea de urină apare și atunci când bolnava este în clinostatism. Pe baza severității incontinenței s-a făcut următoarea clasificare:

- gradul 1 – incontinența apare numai la eforturi mari, cum ar fi tuse, strănut;
- gradul 2 – incontinența apare la un efort moderat, cum ar fi mișcări rapide, coborâtul și urcatul scârilor;
- gradul 3 – incontinența apare la eforturi foarte mici, cum ar fi poziția ortostatică, iar pacienta este continentă în clinostatism.

Relaxarea pelvină generează senzații pe care bolnava le descrie astfel: „simt că ceva cade“, „simt o greutate, o presiune sau o iritație“. Antecedentele de infecții urinare repetate trebuie să fie investigate.

Examenul obiectiv începe cu examenul fizic general, punându-se accentul pe examenul neurologic. Examenul ginecologic poate evidenția încă de la examenul cu valvele unele afecțiuni frecvent asociate incontinenței urinare de efort. Examinarea peretelui vaginal anterior pune în evidență prezența cistocelului, în timp ce examinarea peretelui vaginal posterior pune în evidență prezența rectocelului. Uneori, se poate constata prezența prolapsului uterin, precum și a cicatricilor unor operații vaginale anterioare. La tactul vaginal, o atenție deosebită se va da segmentului

în poziție de ortostatism. Palparea mușchilor levator ani printr-o ușoară tracțiune în jos cu degetele examinatoare la tactul rectal permite aprecierea gradului hiatusului existent în planul ridicătorilor anali, lucru important de știut, pentru că deficiențele mari la acest nivel duc la deficiențe ale întregului suport visceral pelvin.

Timpul esențial al examenului genital este punerea în evidență a incontinenței urinare de efort și efectuarea testelor de incontinență.

Punerea în evidență a pierderii de urină se face cu bolnava atât în poziție ginecologică (când punem bolnava să tusească sau să se screamă), cât și în poziție semișezândă. Se va aprecia momentul apariției pierderii de urină în raport cu efortul, cantitatea de urină pierdută, precum și cu felul în care se pierde urina, adică picătură cu picătură sau în jet proiectat.

Testele de incontinență sunt următoarele:

- manevra valvei - insinuând extremitatea valvei în fundul de sac vaginal posterior, se împinge colul spre simfiza pubiană, oprindu-se astfel pierderea de urină;

- manevra pensei - cu o pensă lungă cu brațele protejate, plasate deschis în fundurile de sac vaginale laterale, împingerea colului uterin spre promontoriu va suprime emisia de urină;

- manevra Bonney - indexul și mediusul sunt plasate intravaginal de-a lungul uretrei, împingându-se colul vezical spre simfiza pubiană, pierderea de urină fiind astfel oprită;

- testul Magendie - o sondă canelată introdusă în uretră la femeia în decubit dorsal va avea, în mod normal, o direcție orizontală, iar în cazul în care se produce o coborâre a joncțiunii uretrovezicale, sonda va face cu orizontala un unghi de 30-40°, care crește în cursul efortului (figura 7).

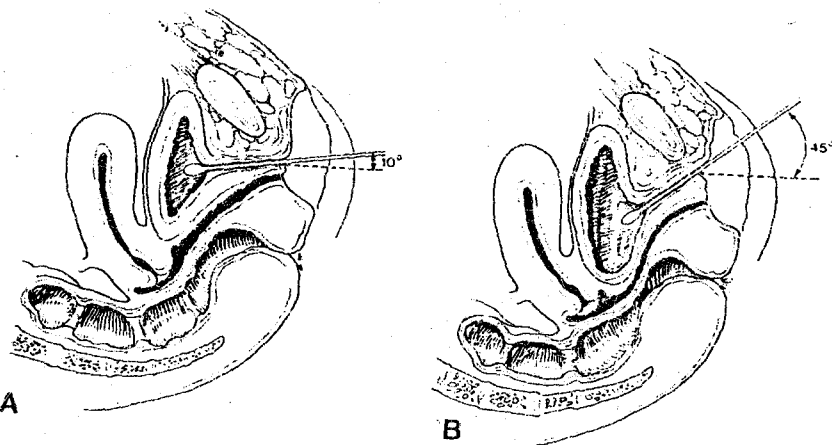


Figura 7. TESTUL MAGENDIE.

Pentru precizarea diagnosticului, precum și pentru identificarea și cuantificarea factorilor etiologici, sunt necesare următoarele *examene paraclinice*:

- examenul de urină și urocultura - urmărindu-se depistarea infecțiilor urinare care trebuie tratate înaintea oricăror investigații ulterioare;

- uretrocistoscopia - uneori se poate utiliza pentru a exclude eventualele elemente de patologie vezicală (diverticuli, calculi, neoplazia), precum și pentru evidențierea cantității de urină reziduală, a capacității vezicale, a aspectului uroteliului, a mobilității joncțiunii uretrovezicale (în mod normal, orificiul uretral se închide în momentul creșterii presiunii intraabdominale);

- cistometria - investighează funcția de rezervor a vezicii urinare, măsurându-se simultan raportul dintre presiune și volum în timpul umplerii vezicii urinare; totodată, este evaluată activitatea detrusorului, capacitatea și complianța acestuia; mediul utilizat pentru umplerea retrogradă sau anterogradă a vezicii este apa sau dioxidul de carbon, această procedură permițând diferențierea dintre incontinența de efort și cea datorată disinerției detrusorului, incontinenței prin prea-plin, incontinenței asociate cu reducerea capacității vezicii urinare;

- determinarea ratei fluxului urinar - fluxul urinar este dependent de contractilitatea detrusorului și de relaxarea sfincterului uretral, iar disfuncțiile ratei fluxului sunt expresia afectării acestor două componente; normal, micțiunea la femeie are la bază regula „celor 20”, adică vezica este golită în mai puțin de 20 de secunde cu o rată de 20 ml/secundă. Valorile mai mici de 15 ml/sec, la un volum de umplere mai mare de 200 ml sunt considerate anormale;

- studiile de presiune uretrală - înregistrarea grafică a presiunii uretrale (normal presiunea uretrală de închidere este de 50-100 cm de apă) se poate realiza cu ajutorul unor microtransduttori plasați la vârful și la 6 cm de vârful unui cateter special; se înregistrează presiunea la nivelul uretrei, la nivel vezical, precum și presiunea detrusorului (scăzând presiunea abdominală din presiunea vezicală); dacă se constată prezența unei zone în care presiunea vezicală depășește presiunea intrauretrală, diagnosticul de incontinență urinară de efort este verificat;

- cistouretrograma statică (introducerea unui lanț de mărgelile metalice transuretral) sau cistografia (introducerea unei substanțe de contrast) urmărește vizualizarea joncțiunii uretrovezicale și configurația joncțiunii uretrovezicale în timpul repausului și în timpul efortului; pe baza acestor investigații, două tipuri de tulburări anatomice au fost evidențiate la pacientele cu incontinență urinară de efort: tipul 1, în care s-a desființat unghiul uretrovezical posterior (normal este de 90-100°) și tipul 2, în care unghiul pe care îl face uretra cu verticala este crescut (normal este mai puțin de 30°), alături de pierderea unghiului posterior uretrovezical; în prezent, aceste investigații sunt foarte rar folosite, datorită apariției testelor urodinamice;

– cistouretrograma micțională – este o investigație radiologică în care, introducând o substanță de contrast, vom obține o imagine fluoroscopică a vezicii, a mobilității uretrei și vezicii, precum și a modificărilor anatomice în timpul micțiunii.

Nu există un test unic care să poată stabili cu certitudine prezența incontinenței de efort, diagnosticul acesteia fiind pus în urma coroborării datelor clinice cu investigațiile paraclinice. Criteriile pentru stabilirea diagnosticului incontinenței urinare de efort sunt (Robertson – 1994):

- sumarul de urină normal, urocultura negativă;
- examenul neurologic normal;
- elementele de susținere anatomice deficitare; teste de incontinență pozitive, uretrocistoscopie;
- cistometria sau cistouretrograma micțională normale (demonstrează volumul de urină reziduală normal, capacitatea vezicală normală, absența contracțiilor detrusorului).

Diagnosticul diferențial se va face cu:

- fistulele vezicovaginale – pierderea de urină este totală și aproape continuă, fără a fi legată de efort;
- fistulele uretrovaginale – micțiunile sunt normale, iar pierderea de urină este continuă pe cale vaginală;
- ureterul ectopic – malformație congenitală ce constă în implantarea ureterului în vagin sau uretră și care se manifestă prin asocierea incontinenței urinare permanente fără efort cu micțiuni normale;
- diverticulul uretral – afecțiune congenitală care poate determina retenția de urină ce se evacuează între micțiuni;
- sindromul de uretră scurtă (mai puțin de 2 cm lungime) – congenitală sau dobândită după traumatisme obstetricale sau chirurgicale, determină pierderea de urină permanentă la efort, repaus, în clinostatism;
- disfuncția detrusorului (disinergia detrusorului, hiperactivitatea detrusorului) – se manifestă prin pierderi de urină ce apar predominant ziua, indiferent de poziție sau de efort, însoțite de o stare de anxietate sau de stări depresive; cistometria poate tranșa diagnosticul, în sensul că, în cazul disinergiei detrusorului, apar spontan, involuntar, contracții ale acestuia, iar pacienta nu le poate inhiba;
- afecțiuni vezicale – cistouretroscopia poate exclude aceste afecțiuni;
- enurezisul – pierderea spontană de urină în timpul somnului.

Complicații

În general, incontinența urinară de efort are puține complicații, acestea apărând mai ales postoperator:

- dispareunie;
- micțiuni tardive;
- sindromul micțiunii imperioase;
- vezica instabilă indusă chirurgical;
- afectarea iatrogenă a tractului urinar;

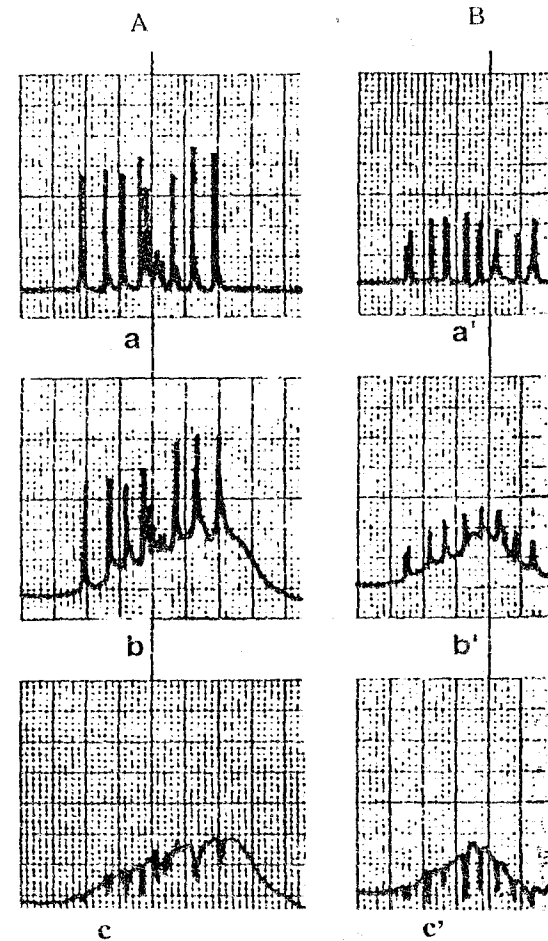


Figura 8. STUDIUL PRESIUNII URETROVEZICALE.

- A. Continența urinară la efort: a) presiunea vezicală; b) presiunea uretrală; c) presiunea uretrală de închidere.
- B. Incontinența urinară la efort: a') presiunea vezicală; b') presiunea uretrală; c') presiunea uretrală de închidere.

- fistulă postoperatorie;
- calculi secundari suturilor care penetrează lumenul vezical.

Atitudine terapeutică

Singurul tratament eficient este tratamentul chirurgical. Există și un tratament medical care trebuie rezervat anumitor cazuri, dar care nu rezolvă incontinența.

A. Tratamentul chirurgical

În funcție de calea de abord, intervențiile chirurgicale se împart în: operații efectuate pe cale vaginală, pe cale abdominală și operații mixte.

Obiectivul majorității intervențiilor chirurgicale este ridicarea și susținerea joncțiunii uretrovezicale pentru a îmbunătăți transmiterea presiunii către uretra în cursul efortului.

Operațiile pe cale vaginală urmăresc obținerea unui sprijin cervico-uretral care să ridice colul vezical și uretra proximală. Din această categorie reținem plicatura suburetrocervicală (descrisă de Kelly), asociată cu colporafia anterioară, care este cea mai veche operație pentru incontinență. Această operație urmărește corectarea poziției gâtului vezicii urinare și a uretrei în condiții de efort, prin stabilizarea planului musculofascial de sub uretră, pentru a preveni mișcarea în jos a acesteia. Deci, este o operație care corectează incontinența de efort secundară hipermobilității joncțiunii uretrovezicale și lipsei suportului anatomic (fascia endopelvină și condensările acesteia).

Operațiile abdominale și mixte (abdomino-vaginale) urmăresc două principii esențiale: primul ar fi că suturile sunt plasate în țesutul paravaginal, parauretral sau vaginal pentru a ridica joncțiunea uretrovezicală, iar al doilea ar fi că suturile sunt apoi trecute prin structuri relativ solide și permanente.

Procedeele abdominale includ operația Marshall-Marchetti-Krantz și operația Burch, iar procedeele abdomino-vaginale includ operația Pereyra și operația Lapidus.

Cervicocistopexiile directe pe cale anterioară realizează fixarea pe cale abdominală a feței anterioare a colului vezical la teaca dreptilor abdominali în zona suprapubiană (operația Perrin sau Pereyra) sau fixarea uretrei la teaca mușchilor dreپți abdominali (operația Lapidus).

Cervicocistopexiile indirecte pe cale anterioară (retropubiene) sunt în număr de două, cele mai folosite fiind operația Marshall-Marchetti-Krantz și operația Burch. În operația Marshall-Marchetti se urmărește ridicarea joncțiunii uretrovezicale prin plasarea de suturi în țesutul periuretral și fixarea la simfiza pubiană. Astfel, se urmărește stabilizarea fasciei suburetrale, prevenind deplasarea excesivă a uretrei în timpul perioadelor de efort. În operația Burch, țesuturile periuretrale sunt fixate la ligamentul Cooper, fixându-se domul vaginal de fiecare parte a vezicii la ligamentele Cooper. Astfel se realizează două obiective: pe de-o parte se stabilizează fascia suburetrală și uretra, prevenindu-se mobilitatea excesivă în condiții de efort și permițând realizarea unei compresii a uretrei față de țesuturile subiacente când presiunea intraabdominală exercită o forță asupra acesteia, iar pe de altă parte se realizează un mecanism de continență prin re poziționarea uretrei și a joncțiunii.

La procedeele menționate anterior se mai adaugă și unele tehnici care au la bază suspendarea joncțiunii cervicouretrale folosind materiale

autologe (fascia mușchiului drept abdominal, fascia lata, ligamentul rotund) sau materiale sintetice (artificiale), care sunt trecute pe sub uretră, asigurând astfel un suport joncțiunii și obstrucția parțială a uretrei.

B. Tratamentul medical

O dată cu instalarea menopauzei apar modificări atrofice la nivelul tractului urinar. Administrarea locală de estrogeni îmbunătățește închiderea uretrală, grosimea, integritatea și vascularizația mucoasei. Totodată, s-a constatat o creștere a numărului receptorilor α la nivelul uretrei, ca urmare a stimulării estrogenice.

Administrarea de substanțe α mimetice se pare că determină o creștere a presiunii intrauretrale și astfel este îmbunătățit mecanismul de închidere vezical.

Exercițiile fizice de tonificare a mușchilor diafragmei pelvine (în special mușchii pubococcigieni) pot îmbunătăți formele ușoare de incontinență. Creșterea tonusului mușchilor planșeului pelvin va crește presiunea de închidere uretrală. Aceste exerciții fizice sunt cunoscute sub denumirea de exercițiile Kegel și constau în contracția voluntară a mușchilor planșeului pelvin de 150–200 de ori pe zi, nefiind însă eficiente în formele severe.

Aplicarea unor dispozitive (pesarelor) intravaginal a fost utilizată pentru ridicarea și suportul gâtului vezical și al uretrei. Sunt utile mai ales în cazul persoanelor în vârstă la care este asociat și un grad de prolaps genital.

Prognostic

Terapia chirurgicală reprezintă tratamentul de elecție al incontinenței urinare de efort. Rata succesului este de 75–80% în condițiile unei selectări corecte a bolnavelor și a unei tehnici corespunzătoare. Bolnavele cu un prognostic prost în ceea ce privește corectarea incontinenței sunt cele cu:

- intervenții chirurgicale anterioare;
- presiunea uretrală de închidere în repaus la valori scăzute;
- afecțiuni locale;
- incontinență urinară combinată;
- afecțiuni sistemice.

2. Incontinența urinară motorie

Definiție

Incontinența urinară motorie sau vezica urinară instabilă sau disinerгіa detrusorului este rezultatul dezinhibării involuntare a contracțiilor mușchiului detrusor. Această afecțiune reprezintă a doua cauză de incontinență, fiind afectată 1–2% din populația feminină. Cele mai frecvent afectate sunt femeile de peste 60 de ani.

Etiopatogenie

Nu se cunoaște cauza exactă a acestei afecțiuni, majoritatea cazurilor de incontinență motorie fiind considerate idiopatice. În anumite

circumstanțe pot fi luați în considerare anumiți factori, cum ar fi infecția sau obstrucția.

În cazul unei micțiuni normale, evenimentul inițial este reprezentat de relaxarea mecanismului sfincterian uretral, urmat la 1–3 secunde de contracția detrusorului. În cazul disinergiei detrusorului secvența evenimentelor este identică; în ciuda eforturilor bolnavei de a inhiba voluntar micțiunea, aceasta nu se realizează. Conracțiunile involuntare ale mușchiiului detrusor apar la volume ale vezicii urinare mai mici decât volumul vezical ce poate fi tolerat.

Vezica instabilă se poate contracta spontan sau în urma unor factori stimulatori, care pot fi fizici sau psihologici, tactili sau auditivi. Tusea, strănutul, exercițiul fizic reprezintă evenimente care pot stimula contracția detrusorului. În unele cazuri, bolnavele care prezintă contracții involuntare ale detrusorului în cursul activităților fizice prezintă și incontinență urinară de efort, iar pe baza examenului clinic este dificil de apreciat dacă bolnavele au numai incontinență urinară de efort sau disinergie de detrusor. Totodată, diagnosticul este dificil de făcut pentru că, într-o treime dintre cazuri, bolnavele cu vezică instabilă au și incontinență urinară de efort. Este posibil ca în anumite cazuri, cele două forme de incontinență, de efort și motorie, să aibă o legătură cauzală, ținând cont de faptul că tratamentul chirurgical al incontinenței de efort va rezolva uneori și incontinența motorie.

Diagnostic

Simptomele pe care le acuză bolnava cu incontinență motorie sunt multiple: polakiurie, micțiuni imperioase, incontinență de efort.

Examenul clinic poate fi normal, diagnosticul de incontinență urinară motorie putând fi sugerat în situația în care la o bolnavă în momentul efectuării unui test de efort, pierderea de urină apare la câteva secunde de la efort sau când fluxul urinar continuă și după exercițiu, în ciuda eforturilor bolnavei de a-l opri voluntar.

Diagnosticul de certitudine este stabilit numai pe baza cistometriei, când este demonstrată contracția involuntară a detrusorului în repaus, în cursul umplerii vezicii urinare sau după unele manevre (tusea, săritul în picioare etc.).

Uretrocistometria simultană măsoară în același timp presiunea intrauretrală și intravezicală și poate constata că aceste contracții involuntare ale vezicii urinare sunt precedate de o scădere a presiunii intrauretrale.

În cursul uretrocistoscopiei dinamice contracțiunile detrusorului și relaxarea uretrală pot fi vizualizate simultan cu pierderea lichidului de distensie.

Cea mai frecventă și în același timp cea mai dificilă problemă de diagnostic diferențial o reprezintă deosebirea dintre incontinența urinară motorie și cea de efort. Cistometria sau uretrocistometria simultană poate stabili cu certitudine deosebirea. Diferențierea dintre disinergia de detru-

sor și incontinența urinară senzitivă este dificilă; în aceasta din urmă bolnava poate împiedica pierderea de urină cu un efort considerabil, în timp ce în incontinența motorie aceasta nu se poate realiza.

Tratament

Principalele modalități terapeutice ale incontinenței urinare motorii sunt tratamentul medical, tratamentul chirurgical și unele modalități terapeutice particulare (*tabelul 2*).

TABELUL 2

MEDICAMENT	DENUMIRE	DOZĂ
Propantelină	Probantin	2,5 mg de 2 ori pe zi
Imipramin	Tofranil	7,5 mg de 2 ori pe zi
Flavoxat	Urispas	100 mg de 2 ori pe zi
Inhibitori sintetază	prostaglandin Advil, Clinoril, Naprosin	Conf. indic. terapeutice

Tratamentul medical cuprinde administrarea de:

- agenți colinergici;
- analgezice;
- blocanți ai canalelor de calciu;
- inhibitori ai prostaglandinsintetazei.

Rezultatele față de terapia medicală sunt relativ bune, 50–80% dintre bolnave răspunzând la medicație. Câteva dintre medicamentele utilizate și dozele lor sunt redată în tabelul de mai jos:

Tratamentul chirurgical cuprinde denervarea vezicală, cistoplastia și devierea fluxului urinar. Tratamentul chirurgical este rezervat cazurilor care nu au răspuns la celelalte metode terapeutice.

Modalitățile terapeutice particulare cuprind hipnoza și psihoterapia.

PATOLOGIA PREMALIGNĂ ȘI MALIGNĂ A VULVEI ȘI VAGINULUI

PRURITUL VULVAR

Definiție

Pruritul este un simptom localizat frecvent la nivelul vulvei și are cauze organice și psihoafective.

Diagnostic clinic

Pruritul este un semn funcțional perceput ca o senzație de furnicături, înțepături sau mușcături de insecte și care nu poate fi oprită decât de grataj. Acesta transformă senzația indefinită în durere localizată, care dă senzația de ușurare.

Pruritul vulvar evoluează în crize a căror frecvență crește foarte mult spre sfârșitul zilei și în pat, uneori dând insomnie toată noaptea. „Criza” pruriginoasă se termină după grataj, printr-o dispariție a pruritului, dar reapare a doua zi, după câteva ore.

Pruritul se localizează pe marginea liberă a labiilor mari, clitoris și comisura vulvară posterioară, dar poate debuta și la nivelul labiilor mici, vestibulului vaginal sau tegumentelor pubiene, anale sau perianale. Călea nervoasă de transmitere este cea a sensibilității dureroase, pruritul fiind o formă de durere deviată și modificată.

Intensitatea este foarte variată, de la moderată până la foarte intensă, în acest caz fiind răspunzătoare de obsesii, insomnii și stare nevrotică. Pruritul vulvar cronic este o patologie destul de frecventă și poate favoriza apariția leucoplaziei, care este o leziune precanceroasă.

Diagnostic etiologic

Pruritul este în general un element asociat al unei dermatoze pruriginoase (micoză, boală Hodgkin, eritrodermie leucemică, eczeme acute sau cronice) sau este un semn funcțional izolat sau dominant. Din anamneză reținem data debutului pruritului, dacă are legătura sau nu cu urmarea unui tratament antibiotic, dacă este sau nu însoțit și de prurit anal, dacă femeia este și diabetică sau este în menopauză; de asemenea, trebuie urmărită și existența unei componente psihice.

Examenul clinic ginecologic și dermatologic trebuie să pună diagnosticul lezional; acesta trebuie să cuprindă examenul vulvei, al perineului, al pubisului, al plăcilor genitocurale, examenul cu valve al vaginului și colului, precum și tactul vaginal.

Leziunile pruriginoase vulvare au drept cauze:

A. Vulvovaginite cu agenți infecțioși, care pot fi:

1. Acute-exsudative, însoțite de durere și leucoree abundentă; se pot extinde la col și uter, dând cervicite și metrite. Trebuie făcut obligatoriu examenul bacteriologic al secreției, în vederea stabilirii agentului etiologic și, deci, a unui tratament țintit.

2. Cronice:

– exsudative, care evoluează cu iritație vaginală și inflamație vulvară;
– uscate.

Diagnosticul etiologic se bazează pe examenul secreției vaginale și pe cel al leziunilor cutanate. Secreția vaginală are aspect diferit, în funcție de agentul etiologic: este aerată și abundentă în cazul vaginitei trichomoniazice, alb brânzoasă în cazul infecției cu *Candida albicans* sau purulentă în cazul infecțiilor microbiene.

B. Leziunile vulvare fără vaginită sunt determinate de:

- 1) eczema vulvară;
- 2) leziuni distrofice vulvare;
- 3) cancer vulvar;
- 4) vegetații virale veneriene;
- 5) hemoragii interstițiale.

C. Factorii hormonal ai pruritului: pruritul poate fi legat de influențe hormonale, apărând uneori premenstrual sau în sarcină la femei cu sau fără hipertiroidie. În timpul sarcinii pruritul poate avea la origine o vulvovaginită candidozică sau poate fi pruritul gravidic propriu-zis.

În menopauză pruritul poate fi determinat de lichenul scleroatrofic sau poate fi determinat de scăderea estrogenilor circulanți. De asemenea, pruritul mai poate fi cauzat de produși de metabolism tiroidieni.

D. Factorii psihici au importanță în determinismul pruritului vulvar cronic.

Componenta psihică poate fi la limita normalului, în care există o percepție crescută a senzației pruriginoase, aceasta influențând starea

psihică și ducând la insomnie, sau poate fi patologică, atunci când există o discrepanță între leziune și intensitatea pruritului, persistența acestuia după ameliorări obiective sau când există prurit vulvar fără leziuni (pruritul vulvar psihogen).

E. Factori metabolici – diabetul se poate manifesta și prin prurit vulvar.

Tratament

Tratamentul pruritului vulvar are mai multe componente:

1. *Tratament simptomatic*, pentru ameliorarea senzației pruriginoase.

Se face cu antipruriginoase generale – antihistaminice, estriol, calciu i.v. – și cu antipruriginoase locale: antihistaminice, creme cu corticoizi, badijonări locale cu soluție apoasă de acid tricloracetic.

2. *Tratamentul etiologic* urmărește agentul cauzal. Se face tratamentul vulvitei infecțioase: bacteriene, candidozice, trichomoniazice, al eczemei de contact cu corticoizi locali etc.

3. *Tratamentul stărilor precanceroase*, al lichenului scleroatrofic și al kraurozisului vulvar.

4. *Tratamentul terenului psihotic* – psihoterapie.

5. *Tratamentul chirurgical* – secționarea filetelor nervoase sensitive.

PATOLOGIA PREMALIGNĂ ȘI MALIGNĂ A VULVEI

Tegumentul vulvar este o componentă a epiteliului urogenital. Neoplazia tegumentului vulvar este frecvent asociată cu focare de displazie la nivelul traiectului genital inferior. Elementul care generează neoplazia nu a putut fi stabilit, dar este foarte probabil ca papilomavirusul să joace un rol important.

Leziunile premaligne ale vulvei sunt frecvent întâlnite la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani. Se constată însă apariția acestor leziuni și la femeile tinere, în special la cele care prezintă și neoplazie intraepitelială cervicală (NIC).

Societatea Internațională pentru Studiul Bolilor Vulvare a adoptat o denumire standard pentru toate leziunile displazice vulvare, acestea fiind denumite neoplazie intraepitelială vulvară.

CARCINOMUL INTRAEPITELIAL VULVAR (CIV)

Carcinomul intraepitelial vulvar are trei grade, în funcție de nivelul de maturare al celulelor epiteliale. Termenul CIV a înlocuit termenii utilizați în trecut pentru a descrie leziunile displazice cum ar fi boala Bowen și eritroplazia Queyrot. În funcție de cât de avansată este pierderea maturității celulare este definit gradul CIV. Astfel, gradul III semnifică absența

maturității celulare pe toată grosimea epiteliului vulvar, iar gradul III CIV este sinonim cu carcinomul *in situ* al vulvei.

Spre deosebire de carcinomul intraepitelial al colului, care se pare că provine dintr-un singur element de origine, displazia vulvei este multicentrică. Leziunile pot fi evidente sau discrete, unice sau multiple.

Diagnostic

Diagnosticul leziunilor displazice este destul de dificil, necesitând un examen colposcopic atent. Examenul colposcopic asociat cu examenul citologic al vulvei evidențiază:

– desen vascular atenuat sau o vascularizație anormală (în cazul displaziei de grad II–III);

– hiperkeratoză;

– prezența condiloamelor (uneori).

Diagnosticul pozitiv este stabilit de examenul histopatologic efectuat după biopsierea leziunii, care evidențiază:

– dezorganizarea celulară;

– pierderea stratificării pe toată grosimea epiteliului;

– număr mare de celule, cu variații în dimensiuni (celule gigante), multinucleate, cu hiperchromatism.

Diagnosticul diferențial principal se face cu carcinomul invaziv al vulvei. Totodată, dacă se întâlnesc leziuni displazice ale vulvei la o femeie tânără, examinarea colposcopică trebuie să se extindă și la nivelul colului și la nivelul vaginului.

Forme clinice

Câteva dintre formele clinice ale CIV erau denumite în trecut boala Bowen, eritroplazia Queyrot, leucoplazia vulvară. Vom prezenta câteva dintre acestea.

A. Leucoplazia vulvară – se localizează juxtaclitoridian sau în regiunea comisurii vulvare posterioare. Se împarte în mai multe stadii:

– stadiul I – depozit albicios pe mucoasă, cu limite imprecise;

– stadiul II – placard albicios bine delimitat;

– stadiul III – leucoplazii mari, vechi, cu fisuri și suprafață verucoasă.

Leucoplazia vulvară este întotdeauna secundară unei leziuni pruriginoase (ex. kraurozisul vulvar). Într-un studiu al lui Wallace s-a constatat că din 20 de leucoplazii, 5 evoluează spre cancer vulvar.

10% dintre cazurile de epiteliom vulvar apar de la o leucoplazie.

B. Boala Bowen (carcinom epidermoid intraepitelial)

Boala Bowen este carcinomul epidermoid intraepitelial al pielii, care are o evoluție lentă extensivă, după mai mulți ani devenind invaziv. Se manifestă clinic prin prurit vulvar.

Boala Bowen se manifestă sub mai multe forme:

1. Forma mucoasă, care poate fi:

a) eritroplazia;

b) leucokeratozică;

c) verucoasă.

2. Forma cutanată, care poate fi:

a) scuamoasă, policiclică;

b) papilomatoasă.

Fiecare dintre aceste forme poate fi multicentrică sau difuză. Localizarea vulvară se însoțește de un cancer la distanță, cel mai frecvent întâlnite fiind cancerul mamar sau cancerul uterin. D'Argent și Abell au arătat într-un studiu că din 38 de cazuri de maladie Bowen 13 s-au asociat cu cancer, din care 10 genitale. Diagnosticul pozitiv este cel histologic și se pune pe trei criterii: dezordine celulară, inegalitate nucleară și mitoze multiple.

Tratament

Carcinomul intraepitelial vulvar (CIV) va progresa către carcinom invaziv. Atitudinea terapeutică depinde de extinderea leziunilor vulvare către perineu și tegumentul perineal.

Leziunile circumscrie pot fi îndepărtate prin excizie largă. În cazul leziunilor extinse se impune vulvectomia totală. Pentru a păstra funcția sexuală la femeile tinere, dacă leziunile sunt extinse, superficiale, multifocale, se poate realiza o procedură conservatoare, cu efectuarea unei plastii tegumentare după îndepărtarea tegumentului vulvar.

Femeile tinere cu leziuni de dimensiuni mici, multifocale, pot fi tratate prin vaporizare cu laserul. Acest procedeu este recomandat să fie folosit și în cazul leziunilor periclitordiene sau perianale.

Uneori, în cazul leziunilor fără hiperkeratoză, aplicarea locală a 5-fluorouracilului este eficientă.

Prognostic

Carcinomul intraepitelial vulvar necesită examinări periodice după tratament. În general, gradele I și II au un prognostic bun. Este obligatoriu examenul colposcopic și citologic la 4-5 luni de la tratament în decurs de 2 ani; dacă nu apare recidiva, investigațiile se pot face la interval de 6 luni.

ESTIOMENUL VULVAR

Estiomenul vulvar reprezintă un edem elefantiazic cronic vulvar, acompaniat de eroziuni, ulcerații superficiale sau profunde, papilomatoză vulvară și eventual fistulă pelvină.

Leziunile sunt reprezentate de:

a) eroziuni pe labiile mici (leziuni cronice);

b) ulcerații torpide;

c) papilomatoză.

Dacă estiomenului vulvar i se asociază leziuni anorectale, se constituie sindromul genitoanorectal Jersild. Estiomenul vulvar este o manifestare tardivă a limfogranulomatozei inghinale benigne Nicolas Favre, al cărei agent patologic este virusul *Miyagewelba*.

Odată constituit, tratamentul dă doar ameliorări. Se administrează 3-4 g de sulfamide pe zi și antibiotice (Penicilină, Eritromicină). Se poate încerca și tratament chirurgical care constă în vulvectomie parțială sau totală.

BOALA PAGET VULVARĂ

Boala Paget a tegumentului este o neoplazie intraepitelială, un epiteliom. Există două leziuni diferite: boala Paget intraepitelială extramamară și modificările pagetoide ale tegumentului asociate unui adenocarcinom (sau boala Paget asociată unui adenocarcinom). Adenocarcinomul asociat bolii Paget apare ca un adenocarcinom primar al glandelor apocrine ale vulvei. Diferența esențială între cele două tipuri de leziuni constă în faptul că boala Paget asociată unui adenocarcinom vulvar metastazează în ganglionii limfatici regionali și la distanță, în timp ce boala Paget fără adenocarcinom se comportă ca un neoplasm intraepitelial.

Diagnostic

Boala Paget se întâlnește la femeile între 60 și 70 de ani, dar poate apărea și la vârste mai tinere. Simptomele pe care le acuză bolnava sunt pruritul și sensibilitatea dureroasă la atingere. Examenul obiectiv poate constata:

- leziunea inițială apare ca o zonă roșiatică decolorată a tegumentului labiei;

- ulterior, leziunea capătă un aspect eczematooid cu apariția unor zone albicioase;

- este localizată la nivelul unei labii sau poate cuprinde întreaga vulvă;

- leziunea se poate extinde către zona perirectală, rădăcina coapselor, plica inghinală.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe examenul histopatologic efectuat după biopsia vulvară. Acesta evidențiază prezența celulelor Paget, patognomonice, care provin în urma diferențierii anormale a celulelor stratului bazal.

Totodată, examenul histopatologic exclude prezența unui adenocarcinom vulvar.

Tratament

Bolnavele cu boală Paget vulvară necesită un tratament chirurgical ce constă în excizia largă a leziunii, deoarece afecțiunea se extinde de multe ori dincolo de limita vizibilă clinic. Bolnavele cu boală Paget și adenocarcinom vulvar vor beneficia de vulvectomie radicală și limfadenectomie inghinală bilaterală.

Prognostic

Boala Paget extramamară recidivează destul de frecvent, fiind necesare excizii repetate locale după tratamentul primar, dar prognosticul *ad vitam*

este bun. Boala Paget asociată cu adenocarcinom vulvar, dar fără invazie ganglionară are un prognostic bun.

CANCERUL VULVAR

Cancerul vulvar se întâlnește relativ rar, dar are un prognostic foarte sever. Diagnosticul este relativ ușor, fiind un cancer vizibil.

Etiologie și clasificare

Cancerul vulvar reprezintă aproximativ 3-5% dintre cancerelor aparatului genital feminin, fiind un cancer al femeii în vârstă și întâlnindu-se după menopauză.

Există o serie de factori predispozanți ai cancerului vulvar:

- 1) nuliparitatea – întâlnită în 30-40% dintre cazuri;
- 2) menopauza precoce – în 40-50% dintre cazuri;
- 3) terenul tarat – diabet, lues, obezitate;
- 4) asocierea cu un alt cancer genital – carcinom intraepitelial de col uterin;
- 5) leziunile vulvare precanceroase;
- 6) factorul viral.

Clasificarea tumorilor maligne vulvare

Tumorile maligne vulvare se clasifică în:

I. Tumori vulvare primitive

A. Carcinomul *in situ*:

- a) boala Bowen;
- b) eritroplazia;
- c) carcinomul scuamos *in situ*.

B. Boala Paget;

C. Cancerul invaziv:

- a) carcinomul epidermoid;
- b) cancerul cu celule bazale;
- c) cancerul glandei Bartholin:
 - cu celule scuamoase;
 - leziuni de tranziție;
 - cribriform (adenocistic).

D. Alte cancere primitive: sarcom, melanom, limfom etc.

II. Tumori vulvare secundare.

Diagnostic

Stadializarea cancerului vulvar (în sistemul TNM):

T – este factorul cel mai important;

T1 – tumora neulcerată, sub 1 cm, mobilă, fără edem;

T2 – tumora peste 1 cm, ulcerată, infectată, cu edem, limitată la o parte de vulvă;

T3 – tumora care depășește hemivulva, dar nu a invadat țesuturile vecine;

T4 – tumora ocupă întreaga vulvă, vaginul, pielea perineului, muntele lui Venus;

N – reprezintă invazia ganglionară;

N0 – ganglionii nepalpabili;

N1 – ganglionii palpabili;

N2 – ganglionii palpabili sugestiv pentru neoplasm;

N3 – bloc ganglionar fix, ulcerat;

M – prezența metastazelor;

M0 – nu există metastaze;

M1a – ganglioni invadați în pelvis;

M1b – metastaze la distanță.

Clasificarea stadială:

stadiul I – T1N0;

– T1N1.

stadiul II – T2N0;

– T2N1.

stadiul III – T3N0;

– T3N1;

– T3N2;

– T1N2;

– T2N2.

stadiul IV – T1N3;

– T2N3;

– T3N3;

– T4N3 +M1a, M1b;

– T4N0;

– T4N1;

– T4N2.

Stadializarea cancerului vulvar elaborată de FIGO (Federația Internațională de Obstetrică-Ginecologie) se bazează pe constatările intraoperatorii:

Stadiul 0 – carcinom intraepitelial;

Stadiul 1 – tumoră localizată vulvar și/sau perineal, având 1 cm sau mai puțin în diametrul cel mai mare, fără metastaze ganglionare;

Stadiul 2 – tumoră localizată vulvar și/sau perineal, având mai mult de 1 cm, fără metastaze ganglionare regionale;

Stadiul 3 – tumoră de orice dimensiune cu:

a) invazia uretrei distale și/sau vaginului sau anusului, sau/și

b) metastaze ganglionare unilaterale regionale.

Stadiul 4A – tumora invadează următoarele organe: uretra proximală, mucoasa vezicală, mucoasa rectală, oasele pelvisului sau/și metastaze ganglionare bilaterale regionale;

Stadiul 4B – metastaze la distanță, inclusiv ganglionii pelvini.

Varietăți histologice:

1. Epiteliomul pavimentos spinocelular – 85%;
2. Epiteliomul pavimentos bazocelular – 10%;
3. Cancerul cilindric (cu punct de plecare în glanda Bartholin sau glandele sudoripare) – adenocarcinom este extrem de rar;

4. Sarcoame, melanoame – foarte rare, cu prognostic foarte sever.

Carcinomul cu celule scuamoase al vulvei este o boală a femeii aflate în postmenopauză, vârsta medie de diagnostic fiind de 65 de ani.

Cele mai multe paciente se prezintă cu o formațiune vulvară, deși există deseori un istoric îndelungat de prurit vulvar, care poate fi dat de o distrofie vulvară asociată.

Rar, femeile se pot prezenta cu o sângerare vulvară, leucoree sau disurie. Alteori, prezența unei formațiuni metastazante inghinală poate fi primul simptom.

La examenul fizic, formațiunea este de obicei vegetantă și poate fi ulcerată sau cu aspect de leucoplazie sau condilomatos.

Este obligatoriu să se efectueze un examen complet al pelvisului, ca și examenul ganglionilor inghinali. În plus, ca urmare a asocierii cancerului vulvar cu alte neoplasme intraepiteliale, trebuie efectuat un examen citologic Papanicolau, precum și examenul colposcopic al colului uterin și al vaginului.

În faza inițială diagnosticul este foarte important. Ne putem gândi la un cancer vulvar în prezența unui prurit vulvar și a existenței unei mici ulcerări ascunse între labii. Poate fi confundată cu șancrul luetic, șancrul moale, estiomenul vulvar sau cu ulcerul simplu cronic.

În stadii tardive cancerul este evident și trebuie apreciată doar extensia în suprafață și în profunzime, acordându-se o atenție deosebită invadării uretrei și vaginului. Trebuie efectuat obligatoriu examenul clinic al ganglionilor inghinali (limfografia nu este obligatorie), ca și investigații urologice (citoscopie, uretoscopie, urografie etc.) sau ale tractului digestiv (rectoscopie, radiografie).

Diagnosticul de certitudine este însă doar cel anatomopatologic, efectuat din materialul recoltat la biopsie.

Punctul de plecare al cancerului vulvar îl reprezintă cel mai frecvent șanțul ce separă labia mică de cea mare, comisura vulvară posterioară sau clitorisul. În 25% dintre cazuri punctul de plecare este pluricentric. În continuare, propagarea neoplaziei se face pe cale limfatică în ganglionii inghinali de aceeași parte sau contralaterali.

Macroscopic, aspectul la debut poate fi acela al unei tumori solide, dure, greu delimitabile, care se va ulcera secundar; ulcerarea poate fi primitivă, baza ulcerării indurându-se treptat; altă formă este cea infiltrantă, nodulară și o altă formă este forma vulvouretrală (debut sub forma unui polip uretral).

Extensia locală

Extensia locală este progresivă și, în general, are o evoluție lungă, de mai mulți ani; extensia se face cu atât mai repede cu cât femeia este mai tânără. Propagarea cancerului vulvar se face atât la suprafață (forma multicentrică), cât și în profunzime, infiltrând părțile moi. Forma cu punct de plecare clitoridian se extinde rapid bilateral, invadând muntele lui Venus, iar forma vulvouretrală invadează rapid uretra.

Evoluția cancerului vulvar se face, de asemenea, spre ulcerare și suprainfecție.

Extensia la distanță

Diseminarea se face pe cale limfatică, invadarea ganglionilor sateliți vulvari având loc foarte precoce. Sunt invadați atât ganglionii inghinali superficiali și profunzi, cât și ganglionii retrocurali drepti și stângi. Nu există un raport între aspectul macroscopic al tumorii vulvare și invazia ganglionară. Metastazele la distanță sunt extrem de rare, în schimb recidiva locală este frecventă.

Aspecte clinice diferite după localizare

Formele care sunt localizate anterior sunt mai grave decât cele posterioare, din cauza invaziei ganglionilor periuretrali. Epiteliomul clitoridian determină micțiuni disurice, iar o dată cu invazia meatului uretral apare incontinența reflexă de urină. Există două forme grave de cancer vulvar, și anume:

1. Sarcomul vulvar, care apare la femeia tânără, are o evoluție rapidă, crescând foarte repede și metastazând la fel de rapid;
2. Melanoblastomul – care apare în regiunea clitoridiană.

Complicații:

Complicațiile ce pot apărea secundar cancerului vulvar sunt:

1. Fistule vezico sau rectovaginale;
2. Trombiflebita;
3. Cașecxie;
4. Hemoragie;
5. Recidivă locală;
6. Edem al regiunii inghinală după evidarea ganglionară;
7. Stenoză vaginală;
8. Prolaps genital.

Tratament

I. Tratamentul leziunii vulvare cuprinde:

- A. Radioterapia – röntgenterapia, telecobaltoterapia (în ultimul timp mai puțin folosite, ca urmare a eficacității mai reduse și a efectelor secundare – radiodermite). Curieterapia este astăzi mai mult folosită, ^{60}Co fiind suficienți. Pot apărea radionecroze secundare, care sunt foarte dureroase. Radioterapia poate fi aplicată și pe adenopatii fixe.

B. Tratamentul chirurgical are rezultate satisfăcătoare. Se efectuează vulvectomia parțială sau totală (care este o operație dificilă, foarte hemoragică).

În ultima vreme au fost folosite electrocoagularea cu distrugerea tumorii și terapia cu laser.

C. Chimioterapia este utilizată doar în cazul melanomului vulvar. Se folosesc dacarbazina, hidroxiureea și vincristina.

II. Tratamentul leziunii ganglionare cuprinde:

A. Extirparea chirurgicală a ganglionilor, care de obicei este unilaterală.

B. Radioterapia:

- cobaltoterapia bilaterală;
- curieterapia cu 40-50 mCu/15 zile.

Indicațiile terapeutice sunt puse în funcție de mai mulți factori.

La femeia tânără se practică exereza largă monobloc a leziunii și a ganglionilor (tehnica Seneze-Bret). La femeia în vârstă sau la pacientele cu stare generală precară se practică vulvectomia izolată și radioterapia ganglionară sau numai radioterapia.

La nivelul ganglionilor se definesc două situații:

1. Când leziunea vulvară respectă clitorisul se extirpă ganglionii inghino-crurali bilaterali, se face examenul extemporaneu din ganglionii retrocrurali și se practică limfadenectomie pelvină bilaterală.

2. Când leziunea vulvară interesează și clitorisul se face evidarea ganglionilor inghino-crurali cu sau fără evidare ganglionară pelvină, însoțită de ablația țesutului celulo-grăsos al muntelui lui Venus și al șanțurilor genito-crurale. În acest caz se practică întotdeauna vulvectomia totală (tehnica monobloc Basset).

3. În cazul în care a fost invadat vaginul în treimea inferioară, se adaugă și colpectomia până la 3 cm în zona sănătoasă.

Dacă a fost invadată mai mult de treimea inferioară, atunci se practică histerectomie totală cu evidarea parametrului, colpectomie și vulvectomie totală însoțite de limfadenectomie pelvină.

4. Invadarea anusului implică amputația abdominoperineală rectală.

5. Invadarea uretrei are două riscuri majore postoperatorii: celulita flegmonoasă și sfacelarea în lambouri cu dezunirea cicatricei.

Cancerul vulvar secundar

Este reprezentat de cancerul metastatic, cele mai frecvente metastaze vulvare întâlnindu-se în cazul coriocarcinomului și neoplasmului gastro-intestinal.

Prognostic

Principalii factori de prognostic ai carcinomului vulvar sunt:

- dimensiunile și localizarea leziunii;

- tipul histopatologic;
- prezența sau absența metastazelor;
- tratamentul aplicat.

După tratamentul complet al carcinomului epidermoid vulvar, supraviețuirea la 5 ani este de 75%. Creșterea în dimensiuni a tumorii crește riscul prezenței metastazelor. În cazul prezenței metastazării ganglionare, supraviețuirea la 5 ani este astfel: metastazare într-un ganglion (supraviețuire 95%), metastazare în doi ganglioni (supraviețuire 80%), metastazare în trei sau mai mulți ganglioni (supraviețuire 15%).

Bolnavele cu metastaze palpabile inghinale au o probabilitate foarte mare să prezinte metastaze și la nivelul ganglionilor pelvini. Cu toate acestea, limfadenectomia pelvină nu îmbunătățește prognosticul. Excizia locală largă a carcinomului cu celule bazale are un prognostic bun.

Rezultatele după tratamentul melanomului malign sunt dependente de gradul penetrării tumorii în profunzime (în derm), precum și de prezența sau absența metastazelor. În general, supraviețuirea la 5 ani este între 15% și 50%, aceasta fiind mult scăzută în cazul prezenței metastazelor ganglionare. Cea mai frecventă recidivă în cazul melanoamelor este la nivelul localizării inițiale a tumorii.

Prognosticul sarcoamelor vulvare este foarte scăzut la 5 ani, din cauza metastazării la distanță și recurențelor locale.

PATOLOGIA PREMALIGNĂ ȘI MALIGNĂ A VAGINULUI

NEOPLAZIA SCUAMOASĂ INTRAEPITELIALĂ (NEOPLAZIA VAGINALĂ INTRAEPITELIALĂ) – NVI

Definiție

Neoplazia vaginală intraepitelială constă în apariția celulelor nediferențiate și scăderea diferențierii celulelor superficiale. Acest termen este asemănător termenului de neoplazie cervicală intraepitelială (NCI sau CIN a autorilor anglosaxoni).

Termenul de neoplazie vaginală intraepitelială este echivalent cu termenul de displazie (din limba greacă *dys* = anormal și *platto* = a forma).

Creșterea progresivă a numărului celulelor nediferențiate definește severitatea leziunilor de NVI.

Incidența

Incidența NVI nu este cunoscută. Ea trebuie suspectată la toate ginecopatele care prezintă neoplazie intraepitelială cu alte localizări (col, vulvă), multicentricitatea acestui proces fiind recunoscută. Cauzele

aparitiei NIV sunt aceleasi ca in cazul neoplaziei intraepiteliale cervicale. De obicei, leziunile de NIV sunt localizate in treimea superioara a vaginului si in fundurile de sac laterale. S-a constatat ca peste 70% dintre ginecopatele cu NIV prezinta o afectare neoplazica a tractului genital feminin.

Etiopatogenie

Un rol important in aparitia NIV il are infectia cu HPV (human papiloma virus), in special tipul 16. Vaginul, neavand o zona de transformare cu celule epiteliale imature care sa fie infectate de HPV, mecanismul de intrare a acestui virus are loc prin abraziunile provenite in urma contactului sexual sau de la folosirea tamponanelor vaginale. Aceste abraziuni vindecandu-se prin metaplazie cu celule scuamoase, HPV isi incepe dezvoltarea intr-un mod asemănător celui din zona de transformare (de la nivelul colului).

Diagnostic

Neoplazia intraepitelială vaginală este o afecțiune asimptomatică, dar uneori se poate asocia cu o infecție activă cu HPV. Pacienta poate prezenta condiloame vulvovaginale, însoțite de o secreție vaginală urât mirositoare.

Diagnosticul se pune în urma examenului colposcopic, urmat de biopsia directă pe zonele iod negative. Leziunile sunt ovoide, ușor proeminente, cu spiculi pe suprafață, putând fi împărțite în trei categorii, în funcție de cât de avansată este leziunea:

NIV 1 – este însoțită de numeroase koilocite, demonstrând originea virală.

NIV 2 – leziunea are un epiteliu acetoalb gros, o margine externă mai proeminentă și se colorează cu mai puțin Lugol.

NIV 3 – epiteliu acetoalb cu elemente de punctuație vasculară și mozaic.

Invazia incipientă se caracterizează prin modele vasculare similare celor din cancerul de col. Colposcopia vaginului necesită experiență, iar utilizarea soluției de Lugol este de mare ajutor în evidențierea leziunilor.

Prevalența papilomavirusului DNA în leziunile vulvovaginale premaligne depinde de metoda utilizată pentru diagnostic. Utilizând metoda hibridizării Southern, 30–72% dintre leziunile NIV de gradul III conțin papilomavirusuri. Utilizând reacția polimerazei (polymerase chain reaction – PCR), virusul este pus în evidență în 40% dintre cazuri. Papilomavirusul 16 este cel mai frecvent întâlnit în leziunile NIV de gradul III.

Screening

Screeningul pentru depistarea NIV se adresează:

a) femeilor cu col intact vor face examenul citologic Papanicolau, pentru că NIV este însoțită aproape întotdeauna de CIN (neoplazia intraepitelială cervicală);

b) femeilor care au un test Papanicolau persistent pozitiv după tratamentul CIN;

c) femeilor care au fost operate, refuzând o histerectomie totală, și la care examenul citologic vaginal este anormal;

d) femeilor al căror col a fost extirpat pentru o neoplazie cervicală.

Tratament

Pentru leziunile de tip NIV 1 nu este necesar un tratament, aceste leziuni regresând, de obicei, o dată cu tratamentul leziunii virale.

Pentru leziunile de tip NIV 2 și 3 multicentrice vor fi luate în considerare următoarele opțiuni terapeutice:

- chemoterapie locală cu 5-fluorouracil;
- ablația cu laser;
- vaginectomia superioară sau vaginectomie însoțită de transplant de piele liberă.

Tratamentul intravaginal cu 5-fluorouracil 5% are o rată de succes de aproximativ 80% și constă în aplicarea săptămânală a 1,5 g 5-fluorouracil timp de 10 săptămâni.

Pentru leziunile multifocale de tip NIV 2 și pentru cele de tip NIV 3 (care nu ascund un cancer invaziv), tratamentul cu laser cu CO₂, sub ghidaj colposcopic, este foarte eficient, ablația leziunilor făcându-se la o adâncime de 2–4 mm. Rata de succes a acestei metode este între 75–88%. Excizia chirurgicală va fi luată în considerare în cazul pacientelor care nu răspund la chemoterapie locală sau laser, precum și la pacientele în vârstă cu leziuni de tip NIV 3 (pentru a exclude un cancer ocult). Rareori, pentru leziunile de tip NIV 3 care ocupă o mare parte din vagin se poate face vaginectomie parțială sau toală, însoțită de transplant de piele.

CANCERUL VAGINAL

Cancerul vaginal este o afecțiune rară, având o frecvență de 1–2% dintre toate cancerurile ginecologice. Această neoplazie va fi întotdeauna cea mai rară, datorită criteriilor stabilite de F.I.G.O. (Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie) în ceea ce privește stadializarea și definirea neoplasmului cervical și vulvar. Încadrarea F.I.G.O. stabilește că o tumoră extinsă la vagin de la col va fi considerată cancer de col, iar o tumoră ce afectează atât vulva, cât și vaginul va fi considerată neoplasm vulvar, deci neoplasmul vaginal va fi identificat ca atare numai dacă colul și vulva nu sunt afectate de leziune.

Acest neoplasm apare frecvent în jur de 60 de ani, iar limitele extreme sunt de 20 de ani și 90 de ani, deci cancerul vaginal poate apărea practic la orice vârstă.

Etiopatogenie

Vaginul împreună cu epitelul vaginal se formează din două surse mezodermale. Cele 2/3 superioare ale vaginului provin din ductul Müller, iar treimea inferioară a vaginului provine din sinusul urogenital (cloaca).

Ductul Müller este bilateral și fuzionează pe linie mediană în a 8-a săptămână de dezvoltare intrauterină. Extremitatea acestei structuri fuzionate se află în imediata vecinătate a sinusului urogenital.

Ductul Müller este tapetat de un epiteliu *cilindric*.

Sinusul urogenital se diferențiază și formează treimea inferioară a vaginului. Sinusul urogenital este tapetat de un epiteliu *pavimentos scuamos*.

În cursul trimestrului al II-lea de sarcină are loc înaintarea epitelului scuamos (a sinusului urogenital și a treimii inferioare a vaginului), acesta acoperind epitelul cilindric müllerian. Acest proces se definitivează până în săptămâna a 18-a de gestație, când întreg vaginul este tapetat cu un epiteliu pavimentos scuamos. Așadar, această dezvoltare a vaginului din structurile mülleriene și din sinusul urogenital explică originea variată a neoplaziei vaginului. Marea majoritate a neoplasmelor vaginale provin din celulele epiteliale scuamoase, iar adenocarcinomul este pe locul 2 ca frecvență (provenind din epitelul cilindric). Celelalte tipuri sunt rare, sarcomul provenind din stroma și din stratul de fibre musculare și melanomul provenind din melanocitele stratului bazal.

Principalele tipuri de celule care pot fi implicate în neoplasmul vaginal sunt:

- celule scuamoase pavimentoase, care dau naștere carcinomului epidermoid;
- celule epiteliale cilindrice, care dau naștere adenocarcinomului;
- melanocite, care dau naștere melanomului vaginal;
- celule neuroendocrine, care dau naștere carcinomului cu celule mici neuroendocrine;
- celule stromale sau celule musculare, care dau naștere sarcomului.

Cea mai frecvent întâlnită formă de neoplasm vaginal (în 80% dintre cazuri) este carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid), iar în ordinea descrescătoare a frecvenței urmează: adenocarcinomul, melanomul, sarcomul și carcinomul cu celule mici neuroendocrine.

Carcinomul cu celule scuamoase poate fi *in situ* (dacă nu a depășit membrana bazală) sau invaziv. Peters (1985) ia în considerare și un stadiu microinvaziv, atunci când invazia este mai mică de 3 mm (această entitate de carcinom microinvaziv nu este încă recunoscută și nici nu este încă bine definită, fiind necesare studii ulterioare). Stadiul invaziv este considerat atunci când invazia este mai mare de 3 mm. Tumorile invazive epidermoide pot fi ulcerative, infiltrative sau vegetante și sunt localizate, de obicei, în treimea posterioară a vaginului, la nivelul peretelui posterior.

Adenocarcinoamele au o frecvență de 15–20% dintre carcinoamele vaginale. Tipurile de adenocarcinom care pot fi întâlnite sunt:

- tipul cu celule clare, care apare în urma expunerii la dietilstilbestrol (DES) în cursul sarcinii;
- tipul mezonefrotic, care provine din resturile țesutului mezonefrotic;
- tipul mucoid, caracterizat prin abundență de mucus.

Un subtip de adenocarcinom este adenocarcinomul cu celule clare al vaginului, căruia trebuie să i se acorde o atenție specială din cauza asocierii sale cu DES. Această asociere a fost semnalată pentru prima oară de

Herbs et. asoc. – 1971, care a raportat 7 cazuri de adenocarcinom cu celule clare al vaginului la fetițe, ce au fost expuse *in utero* la DES. Acesta se mai asociază și cu anomalii ale vaginului superior și ale colului, precum și cu adenoza vaginală. DES se pare că traversează placenta și acționează asupra dezvoltării ductelor mülleriene. DES pare să conserve celulele epitelului müllerian prin prevenirea acoperirii acestora cu celulele epitelului sinusului urogenital și împiedicarea metaplasiei scuamoase. Acest proces se definitivează în mod normal până în săptămâna a 18-a de gestație, iar administrarea DES după săptămâna a 22-a de gestație nu mai are nici un efect asupra fătului, deoarece dezvoltarea structurilor asupra cărora acționează DES este complet încheiată.

Numărul anomaliilor depinde atât de doza de DES administrată, cât și de momentul administrării. Astfel, incidența anomaliilor structurale este mai mare dacă DES este administrat înainte de săptămâna a 15-a de sarcină. La o doză totală de 700 mg, incidența anomaliilor este de 7%, dar aceasta crește la 60% când doza totală este de 12 000 mg. Administrarea sa după săptămâna a 22-a de sarcină reduce incidența anomaliilor la mai puțin de 5%. Pe de altă parte, administrarea sa în sarcină incipientă determină aceleași efecte, pentru aceeași doză efectele cele mai importante asupra fătului având loc între săptămânile 13–22 de sarcină (Herbs et. asoc. – 1977, 1979, 1981, 1986).

Incidența adenocarcinomului cu celule clare a atins un vârf între anii 1973–1975, ani care corespund perioadei de maximă utilizare a DES. Vârsta de diagnostic a fost de 19,2 ani, cu o variație între 7 și 34 de ani. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 78%, iar pentru stadiul I de 87%. Adenocarcinomul cu celule clare apare extrem de rar înainte de 14 ani, iar rata de supraviețuire la 5 ani este mai mare pentru acele cazuri diagnosticate după 19 ani. Contraceptivele orale au o influență foarte mică asupra dezvoltării adenocarcinomului cu celule clare.

Femeile care au fost expuse la DES trebuie investigate și urmărite cu atenție. Inițial, se practică o colposcopie și un examen citologic Papanicolaou. Dacă colposcopia este negativă și nu este prezent nici un tip de displazie, urmărirea constă în examen citologic anual. În plus, se mai practică palparea atentă a vaginului, mai ales dacă este prezentă și adenoza vaginală. Dacă se descoperă o zonă proeminentă, neregulată la nivelul vaginului, aceasta va fi biopsiată.

Actualmente DES nu mai este utilizat ca gestagen și, ca urmare, asocierea adenocarcinomului cu celule clare al vaginului – expunere *in utero* la DES are doar o importanță teoretică.

Sarcoamele apar la copii mai tineri de 5 ani și la femei între 50–60 ani. Sarcomul se dezvoltă din stratul muscular al vaginului. Diverse tipuri de sarcoame au fost observate la nivelul vaginului:

- rhabdomiosarcomul embrionar (sarcomul botrioid) ce apare la fetițe;

- neurofibrosarcomul;
- leiomiosarcomul;
- sarcomul müllerian mixt;
- sarcomul stromal endometrial;
- fibrosarcomul;
- sarcomul alveolar;
- angiosarcomul;
- sarcomul sinovial;
- sarcomul granulocitic (Buanga - 1994).

Carcinomul cu celule mici neuroendocrine este foarte rar (Hopkins a descris 3 cazuri până în prezent). Aceste tumori sunt similare cu neoplasmul pulmonar cu celule mici, ce provine din sistemul APUD (amine precursor uptake and decarboxylation system).

O serie de neoplasme pot determina apariția metastazelor vaginale. Cele mai frecvente neoplasme ce pot metastaza vaginal sunt: de endometru, de col și de vulvă. Cancerul endometrial metastazează pe cale submucoasă, probabil prin limfatice, iar neoplasmul de col și vulvă metastazează prin extensie directă. Alte tumori care pot metastaza la nivelul vaginului sunt carcinomul renal și boala trofoblastică gestațională.

Diagnostic

Sângerarea vaginală nedureroasă este cel mai frecvent semn întâlnit, afectând 65% dintre paciente. 30% dintre paciente pot prezenta și o leucoree abundentă însoțită de prurit vulvar.

Dacă tumora este avansată și se dezvoltă pe peretele vaginal anterior, apar și simptome din partea organelor vecine:

- retenție urinară;
- spasm al vezicii urinare;
- hematurie;
- polakiurie.

Dacă tumora se dezvoltă pe peretele vaginal posterior, pot apărea simptome cum ar fi:

- tenesme;
- constipație;
- rectoragii.

Examenul obiectiv evidențiază:

- la **examenul cu valve** unele tumori pot să nu fie observate, fiind acoperite de aplicarea valvelor, știut fiind faptul că aceste tumori se localizează mai frecvent la nivelul peretelui anterior și posterior; din acest motiv este esențială expunerea fundurilor de sac vaginale, prin retragerea și rotarea progresivă a valvelor;

• în cazul formei vegetante (exofitice) se constată o formațiune tumorală, conopidiformă, sângerând spontan sau la atingerea cu valvele, unică (de obicei localizată în treimea superioară a vaginului);

• în cazul formei ulcerative se constată o ulcerăție de dimensiuni variabile, sângerândă, cu suprafața acoperită de zone necrotice;

• în cazul formei infiltrative, vaginul este cartonat, are un aspect neregulat, nodular, aplicarea valvelor fiind extrem de dureroasă.

Melanoamele și sarcoamele vaginului sunt foarte rare. Melanoamele se prezintă ca tumori vegetante, polipoide sau pedunculuate, cu necroză secundară. Ele se întâlnesc la vârste înaintate.

Rabdomyosarcoamele embrionare înlocuiesc mucoasa vaginală și se prezintă ca tumori polipoide, edemațiate, care uneori se pot exterioriza prin orificiul vaginal. Leiomyosarcoamele și sarcoamele cu celule reticulare apar la femei în vârstă, sunt localizate de obicei în treimea superioară a vaginului, la nivelul peretelui anterior. Macroscopic, tumora se prezintă ca un nodul sau ca o formațiune vegetantă. Dimensiunile leiomyosarcomului variază între 1,5 cm și 11 cm. Aspectul macroscopic este asemănător leiomiomului, este albicios, ferm, cu o pseudocapsulă periferică. Microscopic, este format din celule fusiforme cu citoplasmă acidofilă. La femeile tinere leiomyosarcomul are o malignitate redusă, agresivitatea fiind locoregională, cu tendință minimă de metastazare. La femeile în vârstă se constată extensia în organele vecine și metastazare precoce limfatică și hematogenă (Buanga - 1994).

- **tactul vaginal** evidențiază:

- în forma vegetantă se palpează o formațiune tumorală, dură, neregulată, sângerândă la atingere, cu marginile greu de delimitat;
- în forma ulcerativă se palpează ulcerăția vaginală, dură, sensibilă, sângerândă;
- în formă infiltrativă se constată cartonarea vaginului, care și-a pierdut suplețea.

- **tușeul rectal**, precum și **tușeul vaginorectal**, pot pune în evidență invadarea peretelui rectal, dar și extensia laterală în paracolpos.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de un examen Papanicolau anormal, examenul citologic fiind util în diagnosticul precoce al cancerului vaginal. Diagnosticul pozitiv este confirmat de biopsie, care se poate face dacă tumora este evidentă în mod direct, iar dacă nu este evidentă se poate face sub ghidaj colposcopic.

Colposcopia este utilă în diagnosticul prezumtiv de cancer vaginal pentru evaluarea pacientelor cu test Papanicolau anormal, cu sângerare vaginală și leziuni eritemato-ulcerative în vaginul superior. Examinarea după tratare cu acid acetic și Lugol este obligatorie. Uneori, aplicarea locală de estrogeni este necesară timp de 7-10 zile înaintea aplicării de Lugol, pentru a accentua preluarea Lugolului de către celulele normale vaginale.

O biopsie țintită sub ghidaj colposcopic nu pune întotdeauna un diagnostic definitiv, uneori fiind necesară o vaginectomie parțială.

Carcinomul invaziv ocult poate fi evidențiat uneori numai în urma unei excizii minime, în special la femeile cu histerectomie în antecedente și la care bontul vaginal poate ascunde o parte din epiteliul vaginal lezat. În

principiu, orice anomalie a mucoasei vaginale care este palpabilă, dar nu poate fi observabilă, necesită biopsie pentru stabilirea diagnosticului.

Biopsia de endometru poate fi necesară pentru a exclude un carcinom endometrial. Pentru a aprecia extinderea neoplasmului sunt necesare examenele paraclinice ale organelor de vecinătate – cistoscopie, urografie, rectoscopie, limfografie (pentru a aprecia invazia limfatică), radiografie pulmonară și radiografii osoase.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- tumorile benigne ale vaginului, care sunt de obicei chistice și sunt mai frecvente pe peretele anterolateral al vaginului;
- leziuni ulcerative secundare unui traumatism direct produs de aplicarea pesarului, contact sexual etc.;
- arsuri chimice produse de aplicarea de permanganat de potasiu;
- leziunile endometriozice sunt uneori greu de diferențiat clinic, examenul biopsic fiind cel care tranșează diagnosticul;
- cancerul uretral, vezical, rectal sau al glandei Bartholin poate penetra sau se poate extinde la vagin;
- cancerul cervical, endometrial, coriocarcinomul, cancerul ovarian și al trompei pot metastaza la nivelul vaginului;
- melanomul și carcinomul renal pot determina apariția metastazelor la nivelul vaginului.

Screeningul diagnostic

Incidența cancerului vaginal este de 0,6 la 100 000 de femei. Această afecțiune poate fi depistată cu ocazia unui examen citologic de rutină (care este bine să fie făcut anual). Dacă colul este prezent, examenul citologic Papanicolau este preluat de la nivelul acestuia și poate fi negativ în cazul existenței unei leziuni vaginale. Uneori, examenul Papanicolau poate fi pozitiv, în această situație fiind urmat de un examen colposcopic al colului (care va fi negativ) și de o biopsie sau conizație (care, de asemenea, va fi negativă). În cazul acestei secvențialități este bine să considerăm examenul Papanicolau pozitiv drept expresia unei leziuni vaginale și, astfel, se impune investigarea amănunțită a vaginului (Papanicolau, biopsie).

Este esențial să se continue screeningul citologic la femeile care au avut o histerectomie pentru o afecțiune benignă, cu toate că nu s-a constatat că histerectomia pentru o afecțiune benignă ar crește riscul de cancer vaginal. Bell (1984) a constatat la pacientele care au avut histerectomie (pentru o afecțiune benignă) și care au prezentat ulterior neoplasm vaginal că 65% dintre acestea au avut o citologie pozitivă. Frecvența screeningului citologic după histerectomie nu este încă bine stabilită, dar se pare că la pacientele cu risc scăzut screeningul la 2-3 ani este indicat, în timp ce la pacientele cu risc crescut trebuie realizat mai frecvent.

La femeile care au avut neoplasm de col sau vulvar testul Papanicolau este obligatoriu, aceste femei având un risc crescut pentru cancerul vaginal. Examenul Papanicolau va fi realizat anual.

Stadializare și modalități de diseminare

Stadializarea cancerului vaginal se face în urma examenului clinic, corelat cu examenul cistoscopic, rectoscopic, radiografie pulmonară și osoasă. Informațiile obținute prin limfografie, tomografie computerizată și rezonanța magnetică nucleară nu pot fi utilizate pentru a modifica stadializarea cancerului vaginal, dar sunt utile în stabilirea tratamentului.

Sistemul F.I.G.O. de stadializare a cancerului vaginal cuprinde:

Stadiul 0 – carcinom *in situ* – carcinom intraepitelial;

Stadiul I – carcinom limitat la peretele vaginal;

Stadiul II – carcinom ce a invadat țesutul subvaginal, dar nu s-a extins la peretele pelvin;

Stadiul III – carcinom ce a invadat peretele pelvin;

Stadiul IV A – carcinom ce a invadat vezica urinară sau rectul;

Stadiul IV B – carcinom cu diseminare la distanță.

Aproape 75% dintre paciente se prezintă în stadiile II-IV.

Diseminarea cancerului vaginal se face:

- prin extensie directă;
- pe cale hematogenă;
- pe cale limfatică.

Cancerul vaginal se extinde în special prin extensie directă în țesuturile moi ale pelvisului și organele vecine.

Diseminarea sanguină (în plămâni, ficat, oase) este un fenomen tardiv. Melanoamele și sarcoamele determină mai frecvent metastazare sanguină.

Diseminarea limfatică depinde de sediul leziunii. Dacă leziunea este în treimea inferioară a vaginului, diseminarea are loc la nivelul ganglionilor limfatici inghinali. Dacă leziunea este în treimea superioară a vaginului, diseminarea se face în ganglionii limfatici pelvini. Incidența diseminării limfatice nu este exact cunoscută, pentru că pacientele sunt frecvent tratate numai prin radioterapie, iar vârsta înaintată a acestora face inacceptabil riscul evidării ganglionare. Diferite studii arată până la 40% incidența metastazării ganglionilor limfatici. Carcinomul epidermoid diseminează frecvent pe cale limfatică.

Tratament

Atitudinea terapeutică în cancerul vaginal este în funcție de stadiul acestuia. Evaluarea preoperatorie a pacientei constă în:

- examen clinic;
- tomografie computerizată;
- radiografie pulmonară;
- cistoscopie și rectosigmoidoscopie;
- limfangiografie.

Radioterapia

În general, cele mai multe tumori se tratează prin iradiere, intervenția chirurgicală fiind limitată la situații specifice.

Un număr important de autori au demonstrat că atunci când este utilizată radioterapia, utilizarea combinată a radioterapiei externe și interne produce rezultate superioare utilizării radioterapiei externe (Fleming – 1980, Perez – 1982, Puthawala – 1983, Rubin – 1985, Peters – 1985, Gallup – 1987).

- Leziunile mici superficiale pot fi tratate prin radioterapie internă.
- Leziunile mari, groase necesită folosirea combinată a radioterapiei externe (pentru a scădea volumul tumorii și pentru a trata ganglionii regionali pelvini), urmate apoi de radioterapie internă.
- Dacă leziunea afectează vaginul superior se poate folosi iradierea intrauterină. Dacă uterul a fost excizat anterior, se folosește un cilindru vaginal pentru iradiere superficială.
- Iradierea în câmpuri extensive se poate folosi în cancerul vaginal la fel ca pentru carcinoamele cervicale, dar nu există studii cu rezultate privind această tehnică.
- Nu există o experiență cu privire la combinația radioterapie – chimioterapie în tratamentul cancerului vaginal, dar trebuie luată în considerare utilizarea 5-fluorouracilului.

Complicațiile radioterapiei sunt semnificative:

- pentru tumorile mari există riscul fistulelor vezicale sau colonice;
- cistită de iradiere;
- rectită, sigmoidita;
- stenoză și ulceratii ale rectului;
- necroză de iradiere a vaginului;
- fibroză vaginală;
- stenoză vaginală;
- stricturi vaginale.

Rata complicațiilor variază între 18% și 25% (Pride – 1977, 1979, Rubin – 1985). Rata complicațiilor este mai mare decât în cazul iradierii cancerului de col și se datorează dificultăților în iradierea vaginului. Vaginul trebuie tratat cu doza maxim tolerabilă pentru a obține rezultatele terapeutice dorite.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical este indicat la pacientele în stadiile I și II cu tumori mici ce cuprind treimea superioară a vaginului, fiind indicată histerectomia abdominală cu limfadenectomie pelvină și vaginectomie parțială. Dacă marginile leziunii sunt nete și ganglionii limfatici nu sunt afectați, nu este necesară nici o altă terapie adițională.

Pacientele în stadiul IV cu fistule rectovaginale sau vezicovaginale sunt candidate pentru eviscerație pelvină cu îndepărtarea ganglionilor pelvini

și paraaortici, anastomoză rectală joasă, reconstrucție vaginală și derivație a căilor urinare.

Cu toate că radioterapia este tratamentul cel mai frecvent utilizat, alitudinea terapeutică trebuie individualizată în funcție de stadiul afecțiunii și de tipul de celule implicate.

Pentru stadiul 0 (carcinom *in situ*) tratamentul curent de elecție constă în vaporizarea cu laser (cu CO₂) sau aplicarea intravaginală de 5-fluorouracil. Acest tratament se face numai după ce biopsia a exclus existența cancerului invaziv. De obicei, leziunile sunt multifocale în momentul diagnosticului, iar leziuni noi pot apărea ulterior la nivelul mucoasei vaginale adiacente leziunii, aparent normale. Din acest motiv aplicațiile locale cu 5-fluorouracil s-au dovedit eficiente, administrându-se de obicei 2 g de cremă aplicată local de-a lungul a 5 zile.

Leziunile multifocale ale acestui stadiu creează probleme de tratament. Se apelează la iradierea întregului vagin sau la vaginectomie totală cu transplant de piele liberă.

Stadiile I și II, în care tumora este localizată în treimea superioară, vor fi tratate prin histerectomie totală pe cale abdominală cu vaginectomie parțială și cu limfadenectomie pelvină (dacă starea generală a pacientei o permite).

Stadiile I și II, în care tumora este localizată în treimea mijlocie sau inferioară a vaginului, poate fi excizată chirurgical; în anumite cazuri, în care localizarea este la nivelul introitului vaginal, se poate practica vulvectomie radicală, limfadenectomie superficială și profundă, inghinală și pelvină. Iradierea este esențială în aceeași măsură ca pentru neoplasmelor treimii superioare a vaginului, ganglionii inghinali putând fi iradiați sau extirpați chirurgical.

Stadiilor III și IV le sunt rezervate radioterapiile externă și internă (intracavitară sau interstițială). Dacă tumora este localizată pe linie mediană și a invadat vezica sau posterior rectul, se va practica eviscerația pelvină primară.

Trei tipuri de vaginectomie pot fi realizate:

- A. vaginectomie totală;
- B. vaginectomie parțială;
- C. vaginectomie superficială.

A. Vaginectomia totală

Există două tipuri de vaginectomie totală care pot fi realizate:

- primul constă în colpectomie fără înlocuirea vaginului;
- al doilea constă în vaginectomie urmată de realizarea neovaginului cu un calibru suficient care să permită coitul.

În scopul realizării celui de-al doilea tip de vaginectomie totală, chirurgul poate alege mai multe procedee. Acestea sunt:

- procedeul Abbe-Mc Indoe;
- vulvovaginoplastia Williams;
- transplantarea peritoneală Davydov.

Procedeu Abbe-Mc Indoe are la bază utilizarea unei grefe de piele. Se îndepărtează vaginul, începând dinspre lateral spre medial, după care se prelevează o grefă de piele de pe coapsă, regiunea suprapubiană sau regiunea fesieră. În spațiul dintre vezica urinară și rect, rămas după îndepărtarea vaginului, va fi plasată grefa de piele, care este cusută la un mulaj de 10–11 cm lungime (suprafața profundă a grefei de piele nu vine în contact intim cu suprafața mulajului, ci va veni în contact cu pereții vaginului nou creat).

Vulvovaginoplastia Williams

Cu ajutorul acestui procedeu lungimea vaginului crește cu 0,5–1 cm. Acest procedeu se poate practica foarte bine dacă labiile sunt groase și bine dezvoltate. Dacă labiile sunt subțiri, procedeu anterior prezentat este mai frecvent utilizat.

Avantajele acestei metode sunt:

- este simplă;
- nu sunt necesare mulaje;
- noul canal format nu are tendința la constricție;
- contactul sexual este posibil.

Dezavantajele sunt minore:

- dificultăți minore la micțiune;
- unghiul pe care-l prezintă noul vagin.

Transplantarea peritoneală Davydov

Procedeu Davydov reprezintă transplantul peritoneului parietal mobilizat, la nivelul cavității neovaginului. Este permisă creșterea rapidă a epiteliului scuamos de sub peritoneul transplantat.

Alte procedee

Amniosul proaspăt poate fi folosit pentru a acoperi neovaginul, permițând creșterea rapidă a epiteliului scuamos de la nivelul marginilor vulvei și vaginului restant. Amniosul este un material biologic foarte bun, rezistă la infecții și permite epiteliului să crească.

Unii autori utilizează ansa de sigmoid pentru a acoperi neovaginul.

B. Vaginectomia parțială se poate realiza în cadrul histerectomiei radicale fie abdominale, fie vaginale.

C. Vaginectomia superficială utilizând laserul

Atât la pacientele histerectomizate cu un examen Papanicolau (postoperator) anormal, cât și la pacientele tratate prin radioterapie pentru cancer cervical sau vaginal, poate apărea o discrepanță între examenul citologic anormal și examenul colposcopic dificil de efectuat.

În aceste situații vaginectomia superficială utilizând laserul este un procedeu foarte util. Prin această metodă se obține material tisular pentru examenul histopatologic, putându-se face deosebirea între neoplazia intraepitelială vaginală și carcinomul scuamos invaziv.

Utilizarea vaporizării cu laser nu ne oferă material pentru examenul histopatologic și deci nici nu poate stabili un diagnostic de certitudine.

Carcinomul cu celule scuamoase

Carcinomul *in situ* cu celule scuamoase poate fi tratat prin (Benedet – 1984, Hernandez – 1990):

- aplicații locale de 5-fluorouracil intravaginal (Daly – 1980, Sillman – 1985, Krebs – 1989);
- vaginectomie superioară;
- vaporizare cu laser.

Eficiența acestei atitudini terapeutice depinde de urmărirea ulterioară a pacientelor și de acuratețea diagnosticului de carcinom *in situ*.

Pentru pacientele tinere în stadiul I de carcinom cu celule scuamoase, histerectomia radicală cu vaginectomie este eficientă, putându-se păstra ovarele pentru menținerea funcției hormonale. Dacă tumora cuprinde treimea inferioară a vaginului, fiind localizată numai la nivelul peretelui posterior, se poate practica o vulvovaginectomie parțială cu limfadenectomie inghinală.

La pacientele în vârstă în stadiul I, precum și în cazurile în care invazia cuprinde țesuturile paravaginale, radioterapia este modalitatea principală de terapie. Dacă apare o recurență după radioterapie, poate fi luată în considerare ca modalitate terapeutică eviscerația pelvină (Morley – 1989). Tipul de eviscerație pelvină depinde de localizarea tumorii. Dacă tumora cuprinde apexul vaginal, se impune eviscerația totală (îndepărtarea vezicii urinare, rectului, vaginului, uterului și anexelor). Dacă leziunea este anterioară sau posterioară, se poate realiza eviscerația anterioară (îndepărtarea vezicii urinare, vaginului, uterului și anexelor) sau eviscerația posterioară (îndepărtarea rectului, vaginului, uterului și anexelor).

Nu este eficient până în prezent nici un agent chemoterapeutic.

Adenocarcinomul

Principiile de tratament ale adenocarcinomului primar al vaginului sunt aceleași ca pentru carcinomul cu celule scuamoase. Cu toate acestea, terapia preferențială pentru adenocarcinomul cu celule clare al vaginului și al colului ce apare la femeile tinere pune un accent deosebit pe tratamentul chirurgical. Aproximativ 60% dintre aceste tumori sunt localizate în treimea superioară a vaginului, iar incidența metastazării limfatice este în stadiul I de 18% și de 30% în stadiul II.

La aceste paciente se va practica histerectomie radicală abdominală cu vaginectomie parțială (superioară) și limfadenectomie pelvină. Se pot păstra ovarele. Se poate utiliza grefa de piele pentru reconstrucția vaginului, pentru a permite o funcție sexuală adecvată.

În cazul adenocarcinomului cu celule clare s-au încercat și metode de tratament locale, la pacientele cu leziuni în formă incipientă (Senekjian –

1987). Dacă s-a practicat doar vaginectomia sau excizia locală a leziunii, rata de recurență a crescut foarte mult. Aceasta a scăzut însă semnificativ dacă excizii locale i s-a asociat radioterapia. De asemenea, în cazul exciziei locale a leziunii trebuie făcută și limfadenectomie pelvină, pentru a ne asigura că metastazele regionale nu sunt prezente. Această terapie este de preferat la femeile tinere care doresc să-și conserve funcția reproductivă.

Pacientele cu leziuni aflate în stadiile II, III și IV trebuie tratate prin radioterapie, similar celorlalte cancere vaginale. Adenocarcinomul vaginal metastatic poate proveni de la neoplasm de colon, endometru, ovar și foarte rar de la pancreas sau stomac. Deoarece adenocarcinomul metastatic este mai frecvent decât adenocarcinomul primar, trebuie să investigăm aceste puncte de plecare înainte de a diagnostica un cancer vaginal primar.

Melanomul

Melanomul vaginal este foarte rar (incidența este de 1%) și apare la femeile în vârstă (vârsta medie de apariție este de 58-60 de ani). Melanomele vaginale sunt tratate chirurgical, fiind refractare la radioterapie. La baza tratamentului stă excizia chirurgicală radicală, necesitatea îndepărtării ganglionilor limfatici regionali nefiind însă sigură.

Stadiul, localizarea, precum și vârsta bolnavei nu influențează supraviețuirea (Reid - 1989). Totodată, nu s-a constatat o îmbunătățire a supraviețuirii în cazul practicării eviscerației pelvine comparativ cu excizia locală conservatoare sau cu excizia chirurgicală asociată radioterapiei.

Boala este foarte invazivă, iar diseminarea sanguină este cea mai comună cale, cele mai multe leziuni fiind corespunzătoare stadiului IV al melanoamelor vulvare. Sediul cel mai frecvent al recurențelor după tratamentul chirurgical îl constituie pelvisul și plămâni.

Sarcomul

O varietate de sarcoame se poate dezvolta la nivelul:

- leiomiosarcomul;
- sarcomul müllerian mixt;
- sarcomul stromal endometrial;
- fibrosarcomul;
- sarcomul alveolar;
- angiosarcomul;
- neurofibrosarcomul;
- schwanomul;
- sarcomul granulocitic.

Sarcoamele reprezintă mai puțin de 2% dintre neoplasmul vaginal. La copii se întâlnesc sarcomul botrioid și tumora de sinus endodermal (care nu face parte din categoria sarcoamelor). Leiomiosarcomul, sarcomul müllerian mixt și sarcomul stromal se întâlnesc la adulți.

Neoplasmul vaginal apare la copii înainte de vârsta de 3 ani și se pot întâlni două tipuri histologice de cancer vaginal: sarcomul botrioid (sau rabdomiosarcomul embrionar polipoid) și tumora de sinus endodermal. Rabdomiosarcomul embrionar are două variante structurale: o formă solidă și o formă multichistică (botriosarcom). Tumora de sinus endodermal are structura histologică asemănătoare tumorii de sinus endodermal a ovarului. Prezentarea clinică și terapia sunt aceleași pentru ambele tipuri, sângerarea vaginală și o masă tumorală palpabilă sau vizibilă fiind semnele pentru care bolnavele se prezintă la medic (Aldrich - 1984, Kihorn - 1985). Localizarea pe peretele anterior vaginal este cea mai frecventă și uneori tumora poate fi palpabilă transabdominal.

Tratamentul de elecție constă în chemoterapie cu vicristină, actinomycină, ciclofosamidă urmată de rezecție locală limitată. Ulterior, poate fi aplicabilă radioterapia. În cazul formelor întâlnite la adulți, tratamentul de elecție constă în radioterapie, chemoterapia având un efect minim. Dacă în urma radioterapiei se constată leziuni reziduale, se impune eviscerația pelvină anterioară sau posterioară.

Carcinomul cu celule mici (de tip neuroendocrin)

Numai patru paciente au prezentat până în prezent acest tip de neoplasm vaginal, cu celule mici - de tip neuroendocrin (Hopkins - 1989, Chafe - 1989). Se prezintă ca tumori polipoide cu potențial de metastazare rapid. Tratamentul constă în rezecție locală și radioterapie. Din cauza potențialului de metastazare, chemoterapia este foarte utilă.

Boala metastazică

Apariția metastazelor vaginale reprezintă un prognostic sumbru, cu excepția bolii trofoblastice gestaționale, cancerului cervical și vulvar. Tratamentul bolii metastazice a vaginului depinde de sediul tumorii primare. Dacă sediul tumorii este cervical sau vulvar, tratamentul constă în radioterapie sau exereză radicală. Dacă neoplasmul endometrial a metastazat la nivelul vaginului, exereza chirurgicală însoțită de radioterapie pre și postoperatorie este atitudinea de elecție. Carcinomul renal și carcinomul de vezică urinară pot metastaza vaginal. Radioterapia sau eviscerația anterioară (în cazul neoplasmului vezical) pot fi luate în considerație. În cazul bolii trofoblastice gestaționale, chemoterapia este de cele mai multe ori curativă pentru metastazele vaginale; exereza acestora nu alterează semnificativ prognosticul.

Prognostic

Supraviețuirea după cancerul vaginal este mai mică decât în cazul cancerului cervical. Cel mai important factor care influențează durata supraviețuirii este stadiul bolii. Localizarea tumorii, tipul de celule și vârsta nu influențează semnificativ prognosticul (Peters - 1985).

Rata de supraviețuire globală la 5 ani este de 45%.

În stadiul I – 69%;

În stadiul II – 51%;

În stadiul III – 27%;

În stadiul IV – 4%.

Acestea sunt ratele de supraviețuire pentru carcinomul cu celule scuamoase.

Prognosticul adenocarcinomului vaginal este similar cu cel al carcinomului cu celule scuamoase.

Melanoamele, chiar și cele de dimensiuni mici, sunt foarte maligne și au un prognostic mai prost decât carcinomul cu celule scuamoase, rata de supraviețuire la 5 ani fiind de 10%. În unele studii supraviețuirea la 5 ani este de 18% (Olding et. asoc. – 1992), iar alte studii raportează o rată de 50% (Weinstock – 1994). Factorii care influențează prognosticul sunt: grosimea tumorii, profunzimea invaziei leziunii primare (Olding – 1992 și Weinstock – 1994) și rata diviziunii mitotice. Recurențele și metastazarea în plămâni și ficat contribuie la prognosticul sumbru.

Sarcomul vaginal are o rată de supraviețuire inferioară carcinomului cu celule scuamoase. În cazul bolii metastazice prognosticul pentru stadiul II al carcinomului de endometru este cuprins între 50–85%, supraviețuirea la 5 ani, recurențele locale, precum și recurențele la distanță fiind responsabile de prognosticul scăzut. Incidența recurențelor vaginale este în jur de 12% (pentru stadiul I al carcinomului endometrial) și este mult redusă (la 2–3%) dacă se realizează radioterapie preoperatorie (Morgan and asoc. – 1993). Radioterapia agresivă față de recurențele vaginale îmbunătățește considerabil supraviețuirea. Localizarea apicală a recurențelor vaginale după carcinomul endometrial are un prognostic mai bun decât alte localizări. Deci, stadiul afecțiunii este singurul factor care influențează fundamental prognosticul.

PATOLOGIA PREMALIGNĂ ȘI MALIGNĂ A COLULUI

NEOPLAZIA INTRAEPITELIALĂ CERVICALĂ

Definiție și clasificare

Neoplazia intraepitelială cervicală (NIC sau CIN-cervical intraepitelial neoplasia) sau displazia reprezintă anomalii de creștere și dezvoltare ale epiteliului exo- sau endocervical. NIC prezintă diferite grade, care constituie etape intermediare în transformarea epiteliului normal în epiteliu canceros.

NIC se clasifică în:

- NIC 1 sau displazia ușoară se caracterizează printr-o anomalie de dezvoltare a treimii inferioare a grosimii epiteliului;
- NIC 2 sau displazia moderată se caracterizează printr-o anomalie de maturare a 2/3 din grosimea epiteliului;
- NIC 3 sau displazia severă sau carcinom *in situ* se caracterizează prin existența unei dismaturități care cuprinde întreaga grosime a epiteliului.

NIC poate fi suspectat în urma unui examen citologic Papanicolau anormal, dar diagnosticul de certitudine este stabilit în urma biopsiei. Procesul este reversibil, deci nu este obligatorie evoluția către carcinom, deoarece s-a constatat într-un număr crescut de cazuri regresivitatea spontană a NIC 1, iar în alte cazuri staționarea unui NIC 1 sau 2 o perioadă de câțiva ani.

Etiologie

În aproape toate leziunile de NIC s-a constatat prezența unui subtip al papilomavirusului. Factorii favorizanți implicați în apariția displaziei sunt aceiași ca în cazul carcinomului de col: infecțiile repetate, contactul sexual la vârste precoce, fumatul, medicația imunosupresivă etc.

Diagnostic

În majoritatea cazurilor nu există simptome sau semne care să indice prezența displaziei (NIC), de cele mai multe ori NIC fiind suspectată în cazul unui examen Papanicolau anormal (clasa 3 sau 4). Displazia fiind o fază tranzitorie în patogenia multor neoplasme cervicale, este obligatorie depistarea precoce a ei. Ca urmare, toate femeile după pubertate trebuie să efectueze cel puțin un examen citologic Papanicolau în cursul unui an. În cazul examenului citologic anormal, următorul pas îl constituie colposcopia, urmată sau nu de biopsie țintită pentru confirmarea histologică a diagnosticului, aprecierea extinderii leziunii și înlăturarea suspiciunii neoplaziei.

Deci, diagnosticul de NIC se pune numai în urma examenului histopatologic.

Dintre investigațiile paraclinice utile în diagnosticul acestei afecțiuni menționăm: colposcopia, biopsia țintită, chiuretajul endocervical, conizația.

Colposcopia este utilă în evaluarea pacienților cu un examen citologic anormal. Anomaliile în aspectul epiteliului și al vaselor sanguine nu sunt vizibile cu ochiul liber, pentru identificarea lor fiind necesar examenul colposcopic. Examenului colposcopic al colului după aplicarea unei soluții de acid acetic 3% și a soluției de Lugol pune în evidență leziunile cervicale.

Aplicarea soluției de Lugol (testul Schiller) se bazează pe principiul că epiteliul scuamos normal al exocolului conține glicogen, care se combină cu iodul producând o culoare maroniu închis. Zonele decolorate semnifică un epiteliu scuamos anormal sau un epiteliu cilindric (care nu conține glicogen), aceasta semnificând un test Schiller pozitiv. Acest test nu este specific pentru cancerul cervical, dar evidențiază epiteliul metaplastic imatur.

Aspectele normale colposcopice sunt:

- epiteliul scuamos;
- zona de transformare (epiteliul scuamos metaplastic);
- epiteliul cilindric.

Aspectele anormale ce indică o displazie sunt:

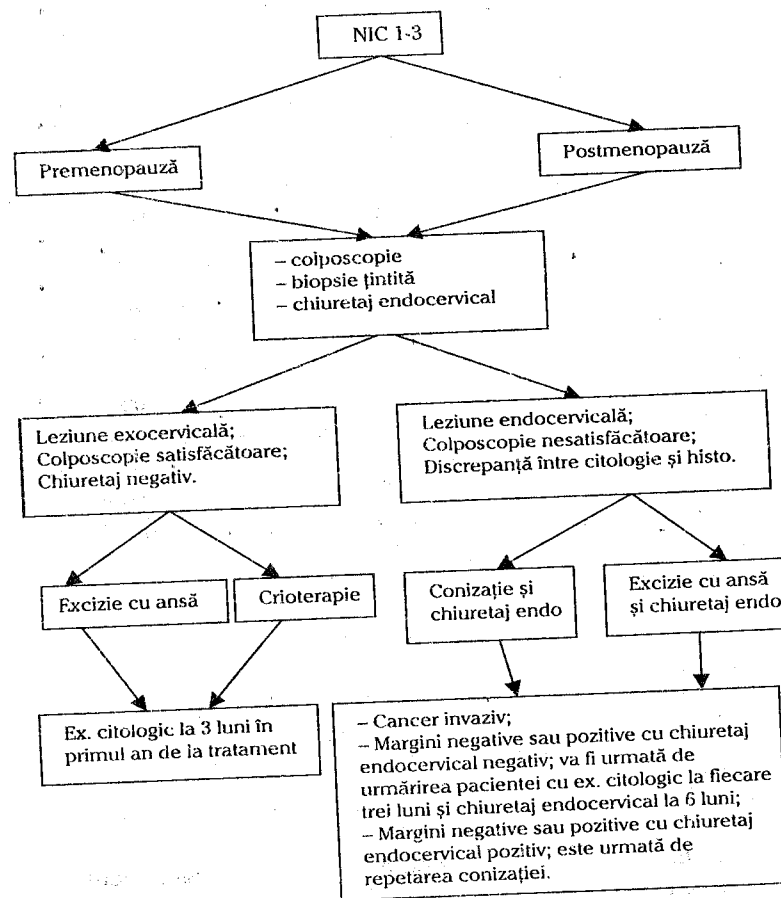
- epiteliul alb (sau aceto - alb);
- mozaicul;
- punctuația;
- leucoplazia.

Biopsia țintită sub ghidaj colposcopic poate pune diagnosticul de NIC. Dacă joncțiunea scuamocilindrică este vizibilă la colposcopie, frecvența rezultatelor fals negative pentru biopsia ghidată colposcopic este mai mică de 1%.

Chiuretajul endocervical este în general recomandat să fie efectuat în cazul unui examen citologic anormal.

Conizația este indicată în următoarele situații:

- dacă leziunea se întinde în canalul endocervical, depășind câmpul de vizibilitate al colposcopului;
 - dacă există o discrepanță între diagnosticul histologic (în urma biopsiei țintite) și rezultatul citologic;
 - dacă se suspectează un carcinom microinvaziv pe baza biopsiei țintite.
- Planul de diagnostic al NIC este prezentat succint în schema I:



Tratament

În general, leziunile de NIC vor fi supuse tratamentului după ce au fost diagnosticate. NIC I regresează în cel puțin 30% dintre cazuri și leziunea poate fi reevaluată la 3 luni dacă nu este supusă tratamentului. Opțiunile terapeutice pe care le avem la dispoziție sunt:

- electrocauterizarea și electrocoagularea;
- crioterapia;
- excizia cu ansă diatermică;
- conizația;
- histerectomia.

a. Electrocauterizarea este cea mai veche metodă de tratament pentru leziunile de tip NIC. Nu este necesară anestezia.

b. Crioterapia este o procedură care nu necesită anestezie. Complicațiile care pot apărea sunt: stenoza cervicală, accentuarea dismenoreei, piometria.

c. Excizia cu ansă este o procedură care se poate realiza sub anestezie locală. Cu ajutorul acestei metode se va îndepărta cu ușurință leziunea și zona de transformare. Complicațiile ce pot apărea sunt: stenoza cervicală, sângerarea, infecția.

d. Conizația se poate realiza sub anestezie locală sau generală. Complicațiile sunt: sângerarea, incontinența cervicoisthmică, infecția.

e. Dintre toate metodele pe care le avem la dispoziție, histerectomia este asociată cu cea mai mare rată de succes, recurențele apărând în mai puțin de 1% dintre cazuri. Histerectomia este indicată la femeile cu un grad crescut de NIC care au copii și care nu pot fi urmărite la intervale regulate de timp.

CANCERUL DE COL UTERIN

Este cea mai frecventă tumoră malignă a femeii (o treime din totalitatea cancerelor). Este o boală depistabilă precoce, rezultatele tratamentului fiind în funcție de precocitatea diagnosticului.

Epidemiologie

Neoplasmul de col se întâlnește mult mai frecvent la femeile căsătorite, incidența sa crescând cu cât vârsta la căsătorie este mai mică și debutul vieții sexuale este mai precoce. Se întâlnește mai ales în medii cu o igienă sexuală deficitară și la femeile care întrețin raporturi sexuale cu mai mulți bărbați.

Viața sexuală duce la creșterea incidenței cancerului cervical prin iritația mecanică produsă de actul sexual și carcinogenitatea spermei și a smegmei, actul sexual fiind elementul pivot în stabilirea riscului pentru neoplasmul de col.

Etiologie

Factorul determinant al neoplaziei celulare este încă necunoscut. S-au pus însă în evidență o serie de factori favorizanți, care se clasifică în factori extrinseci și factori intrinseci.

I. Factori extrinseci

1. Mediul socio-economic scăzut favorizează apariția cancerului de col.

2. Igiena genitală și sexuală

Absența vieții sexuale se asociază extrem de rar cu cancerul de col, până în prezent fiind descrise doar 12 cazuri cervicale la virgine. De asemenea, s-a constatat lipsa cancerului de col la unele secte religioase la care viața sexuală este legată de anumite practici (circuncizia).

Abuzul sexual este un factor favorizant al cancerului de col; debutul precoce al vieții sexuale, vârsta mică la căsătorie, căsătoriile sau relațiile sexuale multiple sunt asociate cu o incidență crescută a cancerului cervical. Declanșarea procesului carcinogenetic se face prin pătrunderea în celulele epiteliale cervicale a unor fragmente de ADN din spermă, aceasta ducând la metaplazie și în continuare la atipie.

3. Infecția virală și bacteriană

Identificarea celulelor cu halou Ayre în leziunile premaligne ale colului uterin a dovedit prezența implicării unui factor viral în determinarea procesului neoplazic. Virusul herpes simplex tip II este implicat în geneza displaziilor cervicale prin cedare de elemente de ADN. Se pare însă că rolul cel mai important în geneza carcinomului cervical l-ar avea virusurile papiloma. Alte microorganisme legate de cancerul cervical sunt *Chlamydiile* și *Mycoplasma*.

4. Antecedentele obstetricale și ginecologice ale femeii

Cancerul de col se întâlnește mai frecvent la femeile cu multe nașteri, multe avorturi sau în cazul asistenței obstetricale deficitare care determină leziuni cervicale, cancerul cervical apărând mai ales în cazul suturii incorecte a rupturilor cervicale.

5. Contraceptivele orale cu doze crescute de estrogen, administrate timp îndelungat (peste 5 ani) la femei foarte tinere sau foarte în vârstă, cresc incidența cancerului cervical.

II. Factori intrinseci

1. Factori endocrini

Dezechilibrul hormonal, mai ales în perioada de premenopauză, poate favoriza transformările epiteliale care au loc sub influența estrogenilor ce favorizează displazia și determină o transformare celulară, în timp ce progesteronul se opune transformărilor celulei țintă.

2. pH-ul vaginal

Prezența unui pH vaginal cu aciditate mai mare decât normală determină un răspuns mai brutal de remaniere a epitelului cervical.

3. Factorul ereditar

S-a constatat o frecvență mai mare la descendentele din mame care au prezentat cancer de col.

Evoluția naturală

Cel mai frecvent, cancerul de col se prezintă sub forma carcinomului epitelial pavimentos. Punctul de plecare îl reprezintă jonctiunea scuamocilindrică, care este o zonă cu o hiperactivitate a sediului ce depinde de mai mulți factori, dintre care pH-ul vaginal și concentrația estrogenilor se află pe primul plan. Jonctiunea scuamocilindrică reprezintă locul de trecere de la epitelul pluristratificat pavimentos al exocolului la epitelul cilindric unistratificat al endocolului. La acest nivel încep procesele de transformare celulară.

Eroziunea adevărată reprezintă lipsa mucoasei exocervicale și se recunoaște la examenul cu valve prin prezența unor mici zone punctiforme de culoare roșie, ce sângerează la atingere.

Ectopia este o zonă de pe suprafața exocolului unde, ca urmare a unui proces de vindecare a unei leziuni vechi, apare o cicatrice (epiteliu metaplastic unistratificat ce reacționează brutal la pH-ul acid prin hiperplazie celulară).

Ectropionul reprezintă o prelungire a mucoasei endocervicale pe suprafața exocolului și poate fi congenital sau dobândit ca urmare a suturii defectuoase a colului rupt în urma nașterii.

În general, factorii care determină modificări tisulare la nivelul exocolului și zonei scuamocilindrice fac ca după mai multe sau mai puține zile leziunile să se transforme în leziuni cicatriciale (care au în esență pluristratificarea).

Neoplazia apare de la membrana bazală. Cu timpul, celulele atipice se înmulțesc și cuprind progresiv 1/4-1/2 din suprafața epitelului, până când aproape toată grosimea epitelului este înlocuită cu celule atipice. S-a introdus noțiunea de neoplazie intraepitelială cervicală (NIC), care se clasifică în trei grade în funcție de grosimea din epiteliu ce prezintă celule atipice.

Displazia staționează în acest stadiu, dar dacă factorii persistă poate evolua, la un moment dat transformându-se în carcinom *in situ*. În acest stadiu membrana bazală este îndemnată.

Carcinomul *in situ* poate rămâne în acest stadiu 5-8-10 ani, după care începe să se dezvolte, rupând membrana bazală și transformându-se în cancer invaziv. Din acest moment cancerul de col devine o boală de sistem.

Diagnostic

Cancerul cervical este un cancer care se poate evita, putând fi diagnosticat precoce. În stadiul 0 este vindecabil, permițându-se chiar intervenții chirurgicale limitate.

Mult timp neoplasmul de col rămâne fără o simptomatologie evidentă, „mît clinic“, și trebuie depistat prin consultație activă și screening, aceasta fiind perioada în care depistarea asigură vindecarea.

Dintre simptomele precoce care apar însă abia când țesutul canceros se necrozează menționăm:

1. Leucoreea – este la început albicioasă, apoi rozată și în final fetidă.

2. Hemoragia – este anarhică, inițial fiind declanșată de spălătura vaginală, contactul sexual sau examenul genital. Este o hemoragie în cantitate mică, cu sânge roșu, apărând prin efracții vasculare. La început hemoragia este trenantă insidioasă, pentru ca în stadiile tardive să fie abundentă, amenințând chiar viața.

3. Durerea – apare după invazia primei treimi a parametrului. Variantele de neoplasm cervical cu extensie laterală (stadiile B) evoluează cu durere mai devreme.

Examenul cu valve evidențiază modificările cervicale.

Stadiul 0 este fără simptomatologie clinică.

Stadiul I – hemoragia provocată de actul sexual, irigații sau examen genital este redusă, iar la examenul digital se găsește o oarecare duritate a colului. La inspecția colului se evidențiază ulcerația, care este excentrică, cu fundul neregulat, înmugurit, sângerând foarte ușor la atingere.

În forma endofitică, la presiunea colului între valve, prin orificiul extern se scurge o secreție maronie purulentă sau sânge.

În forma vegetantă, pe suprafața colului se observă un mugure mic, friabil, sângerând la atingere, apoi o tumoră mică, roșiatică, neregulată, excentric implantată față de orificiul extern.

Stadiul II – în formele exocervicale hemoragiile devin persistente și abundente. În perioadele de liniștire a hemoragiei apare o secreție serosanghinolentă fetidă, apoi purulentă. În acest stadiu apare și durerea.

La examenul cu valve se observă că tumora este implantată la nivelul colului, este roșiatică, sângerândă, conopidiformă.

În formele endocervicale se constată în plus transformarea crateriformă a canalului cervical cu baza dură, ușor sângerândă.

Stadiul III – în forma exocervicală ulcerația dă hemoragii masive, cu anemie acută, leucoreea este intens mirositoare, iar durerile devin violente. Colul poate dispărea în totalitate prin întinderea ulcerației, fundurile de sac sunt rigide, iar uterul își pierde mobilitatea.

În forma vegetantă se observă tumora, care poate ocupa tot vaginul. Aceleași elemente, plus distrugerea porțiunii vaginale a colului, apar în acest stadiu în cancerul endocervical.

Stadiul IV – la simptomatologia stadiului III se adaugă slăbirea progresivă, anemia, astenia și instalarea stării de cașexie neoplazică. Apar hematuria, ca urmare a metastazelor vezicale, oliguria prin compresiunea ureterală, disuria, fistule vezicovaginale, constipație și tenesme rectale.

Examenul clinic pune în evidență un bloc tumoral pelvin neregulat, dur, aderent la micul bazin.

La tactul rectal se observă duritatea membranei rectovaginale, infiltrația parametrelor, iar uneori fistule rectovaginale.

Diagnosticul neoplasmului de col se efectuează pe baza unui program de diagnostic bine codificat, care cuprinde test screening de depistare activă, diagnostic clinic, diagnostic paraclinic de confirmare a neoplaziei și diagnostic paraclinic al extinderii neoplazice.

Cel mai important test screening pentru diagnosticul în masă al neoplasmului de col este examenul ginecologic și citologic vaginal, examen care trebuie să se facă cel puțin de două ori pe an la femeile între 35-50 de ani și o dată la 2 ani la restul populației feminine.

Dacă la examenul cu valve se constata modificări ale exocolului, se trece la efectuarea testului LaMh-Schiller, care constă în badijonarea colului cu o soluție slabă de Lugol. În mod normal, exocolul se colorează în brun datorită glicogenului conținut în stratul celular și superficial. În cazul în care exocolul prezintă o mucoasă anormală (stare precanceroasă sau canceroasă), acesta nu se colorează în brun, testul fiind negativ (zona respectivă denumind-o „iod negativă”). Toate pacientele cu test LaMh-Schiller negativ trebuie investigate suplimentar, ele fiind suspecte de posibilitatea existenței unui neoplasm de col.

Anamneza ne poate da, de asemenea, date utile prin relatarea apariției sângerării anormale și leucoreei, deși acestea apar tardiv în evoluția neoplasmului.

Din punctul de vedere macroscopic se descriu trei forme:

1. Forma exofitică (vegetantă), care poate fi diagnosticată mult mai precoce, fiind ușor depistabilă la examenul cu valve;

2. Forma endofitică, în care suprafața colului prezintă modificări minime sau nu prezintă modificări, cancerul dezvoltându-se în grosimea colului. Prin dezvoltarea sa, în stadii tardive apare o necroză a suprafeței colului, care se detașează dând ulcerul carcinomatos. Fundul ulcerăției este acoperit cu țesut necrotic și purulent. Alteori, invazia se face spre fundurile de sac, lăsând colul indemn ca aspect;

3. Forma infiltrativă sau profundă apare la nivelul orificiului extern al colului, propagându-se endocervical. Evoluția se face cu predilecție spre parametre, care se scurtează progresiv.

Din punctul de vedere microscopic, pentru cancerul exocervical pavimentos există trei forme histologice:

- a) epiteliomul spinocelular;
- b) epiteliomul bazocelular;
- c) forma nediferențiată sau anaplazică.

Pentru cancerul endocervical se descriu în principal două forme histologice: epiteliomul glandular și adenomul malign.

În ceea ce privește extinderea neoplasmului, acesta se definește pentru stadiile 0 și I tot pe criterii histologice, în stadiul 0 membrana bazală fiind indemnă.

Examenul citologiei exfoliative vaginale Babeș Papanicolau

Se recoltează cu ansa sau cu spatule speciale trei lame, și anume: prima din raclarea endocolului, a doua din raclarea exocolului, mai ales din zonele ce par suspecte, și a treia din fundul vaginal posterior. Citirea froțiilor ne dă o împărțire în cinci clase.

Caracterele de malignitate celulară sunt reprezentate de polimorfismul celular, mărirea anormală a nucleilor cu hiperchromatofilie nucleară, cu monstruoziță nucleare sau mai mulți nucleii, nucleii în diviziune, citoplasmă slab colorată și prezența mitozelor atipice.

Froțiile din clasa I și II Babeș Papanicolau prezintă celule cu aspect normal.

Clasa a III-a prezintă neregularități nucleare, cu inversarea raportului nucleu-citoplasmă cu hiperchromatofilie. Nu înseamnă neapărat o modificare canceroasă, putându-se datora unei vaginite microbiene sau parazitare. De aceea, examenul se repetă după tratament antiinflamator local vaginal.

Clasa a IV-a – pe froțiu apar celule neoplazice izolate.

Clasa a V-a – pe froțiu apar plaje de celule canceroase cu detritusuri celulare multiple.

Toate cazurile la care froțiul arată încadrarea în clasa a IV-a și a V-a vor fi îndrumate către investigații suplimentare.

Colposcopia

Se practică cu ajutorul unui aparat optic biocular, care luminează și mărește imaginea de 10-40 de ori, permițând vizualizarea întregii leziuni, efectuarea testului LaMh-Schiller și a biopsiei țintite. Există colposcoape care pot fixa imaginea pe film fotografic, permițând și urmărirea ei în dinamică.

Imaginile colposcopice anormale sunt reprezentate de zone de transformare atipică, caracterizate de epiteliu alb, punctuații hemoragice, leucoplazie, bază de leucoplazie, mozaic, hiperkeratoză și vascularizație anormală.

Aspectul colposcopic al leziunilor canceroase este dat de tipul anatomopatologic al neoplasmului de col:

- cancerul exofitic – apare ca o formațiune burjonată pe suprafața exocolului, care apoi în creștere devine conoidiformă;
- cancerul endofitic – forma ulcerativă se prezintă ca o ulcerăție cu margini reliefate, dure, cartilagineose;
- cancerul infiltrativ – apare la colposcop de cele mai multe ori sub forma unui col hipertrofic. Această formă este mult timp mută colposcopic, pentru ca apoi să apară brusc ulcerăția.

Colpomicroscopia

Realizează o mărire de 100-200 de ori, având avantajul de a putea studia starea normală sau anormală a epitelului pe viu. În leucoplazie, la colpomicroscop se pot observa zone de celule fără nucleu, albicioase, exfoliate. În cazul leziunilor canceroase se observă caracterele de malignitate ale celulelor.

În cazul epiteliorului spinocelular se constată apariția de perle keratozice (celule lamelare, dispuse concentric, fără nucleu, colorate intens cu hematoxilina).

Colpomicroscopia are avantajul de a putea face chiar diagnosticul de leziune canceroasă incipientă, însă în toate cazurile este absolut necesară și confirmarea bioptică a diagnosticului colpomicroscopic.

Biopsia

Descoperirea unor zone de transformare atipică impune efectuarea biopsiei. Biopsia este ghidată de imaginea colposcopică. Ca urmare a posibilității existenței unor leziuni atipice concomitent cu leziuni neoplazice, este indicat să se efectueze biopsia multiplă, recoltându-se material din 2-3 locuri și obligatoriu de la marginea leziunii.

Dacă citologia este sugestivă pentru o transformare neoplazică, dar pe suprafața exocolului nu se identifică nici o leziune, atunci se impune biopsia conică sau conizația. Aceasta constă în excizia pentru examenul anatomopatologic a unui trunchi de con care cuprinde o porțiune de exocol, împreună cu întreg endocolul, până la nivelul orificiului intern. Cu această metodă cresc șansele diagnosticării neoplaziei, mai ales în formele infiltrante.

Chiuretajul biopsic fracționat

Prin separarea materialului raclat de la nivelul endocolului și de la nivelul cavității uterine se poate diagnostica forma precoce de cancer infiltrativ, mut clinic. Această tehnică încearcă să stabilească extensia procesului neoplazic spre cavitatea uterină. Examenul anatomopatologic al materialului recoltat prin biopsie simplă, conizație sau chiuretaj biopsic este singurul care pune diagnosticul de certitudine al neoplasmului de col și al varietății sale histologice.

Diagnosticul paraclinic de extensie lezională implică metode suplimentare de investigație, care au drept scop stabilirea exactă a extinderii procesului neoplazic.

Evaluarea acestei invazii se face prin:

Linfografia

Neoplasmul de col metastatează cu predilecție pe cale limfatică. Stațiile ganglionare limfatice de propagare sunt:

1. Stația I este reprezentată de ganglionii iliaci externi, interni și ai arterei uterine.

2. Stația a II-a este reprezentată de ganglionii iliaci comuni, promontorii și laterosacrați.

3. Stația a III-a, extrapelvină, este reprezentată de ganglionii lombo-aortici și pericavi.

Pentru evidențierea extensiei limfatice se efectuează limfografia prin injectarea într-un vas limfatic distal de lipiodol ultrafluid, care opacifiază ganglionii limfatici. Hipertrofia ganglionară cu alterarea structurii interne semnifică invazia neoplazică. Opacifierea rămâne prezentă timp de 8 luni până la un an, ceea ce permite verificarea exerezei limfatice chirurgicale, dirijarea radioterapiei postoperatorii țintite, ca și urmărirea evoluției ganglionare sub tratament chimioterapic sau radioterapic.

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

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

Rectoscopia permite depistarea invadării peretelui anterior rectal în procesul tumoral sau a unei porțiuni din rect.

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

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

De asemenea, este obligatorie efectuarea unor investigații pentru evidențierea metastazelor la distanță pulmonare, osoase, cerebrale etc.

Stadializarea (FIGO)

Stadiul 0:

- epiteliom intraepitelial, carcinom *in situ*;
- leziunea neoplazică nu depășește membrana bazală.

Stadiul I:

- neoplasm limitat strict la col;
- la - carcinom microinvaziv - care poate fi diagnosticat doar histopatologic;
- Ib - carcinom invaziv clinic vizibil.

Stadiul II:

- neoplasmul a depășit colul, dar respectă treimea inferioară a vaginului și peretele pelvin;
- IIa - interesează vaginul în cele 2/3 superioare;
- IIb - interesează cele 2/3 din parametre, fără invazia peretelui pelvin.

Stadiul III:

- neoplasmul invadează și treimea inferioară a vaginului sau întreg parametrul, extinzându-se la peretele pelvin;

- IIIa - invadează și treimea inferioară a vaginului;
- IIIb - invadează parametrele în întregime, extinzându-se la peretele pelvin.

Prezența hidronefrozei sau a rinichiului mut orografic face parte tot din stadiul IIIb.

Stadiul IV:

- procesul neoplazic invadează vezica urinară, rectul sau se extinde extrapelvin;

- IV a - invazia vezicii urinare și a rectului;
- IVb - metastaze la distanță.

În cadrul examenului clinic este obligatoriu să se efectueze tactul rectal pentru evaluarea infiltrației parametrilor și extensia la peretele rectal.

Diagnosticul diferențial al cancerului de col trebuie făcut cu:

I. Forma ulcerosă

A. În stadiul I cu:

- 1) exocervicita;
- 2) șancrul sifilitic;
- 3) ulcerarea sifilitică secundară;
- 4) herpesul;
- 5) boala Nicolas-Favre - forma ulcerosă;
- 6) leziuni micotice.

B. În stadiul II cu:

- 1) sarcomul colului;
- 2) sifilisul terțiar;
- 3) șancrul moale;
- 4) polipul voluminos sfacelat;
- 5) tuberculoza colului.

II. Forma vegetantă

A. În stadiul I cu:

- polipul cervical.

În stadiile III și IV diagnosticul diferențial aproape că se exclude, deoarece leziunile sunt atât de evidente și patognomonice, încât biopsia și chiuretajul fracționat se fac practic din necesitatea unui document la foaia de observație. Problema în aceste stadii este evaluarea extinderii infiltratului tumoral și nu a diagnosticului în sine.

Principii terapeutice

Possibilitățile terapeutice actuale în tratamentul neoplasmului de col sunt tratamentul chirurgical și radioterapic.

I. Tratamentul chirurgical are drept scop îndepărtarea organelor genitale interne într-o limită de siguranță în țesut sănătos, precum și a stațiilor ganglionare. Posibilitățile tehnice sunt alese în primul rând în funcție de stadiul neoplasmului:

1. Amputația de col, conizația sau histerectomia totală simplă sunt indicate în stadiul 0, verificat clinic și histologic.

2. Colpohisterectomia lărgită subcorporeală, care extirpă în bloc treimea superioară a vaginului, colul, istmul și eventual treimea inferioară a corpului uterin, păstrându-se ovarele, trompele și cele două treimi superioare ale uterului. Indicația optimă este stadiul 0 și microcancerul la femeie tinere.

3. Limfadenocolpohisterectomia lărgită tip Wertheim sau tip IOB (Institutul Oncologic București) - extirpă ovarele, trompele, uterul, colul, treimea superioară a vaginului, parametrele și ganglionii presupuși patologici.

4. Colpohisterectomia lărgită cu limfadenectomie completă pelvină, cistectomie și implantare ureterală la colon, indicație de circumstanță când se constată intraoperator prinderea unui ureter sau a vezicii.

II. *Tratamentul radioterapic* prezintă mai multe posibilități:

1. Radioterapia locală - implantare de ace de radium sau lanțuri de perle de radium.

2. Radioterapia la distanță - se folosesc röntgenterapia, cobaltoterapia (cu emisie de raze Beta și gama) și energii înalte (Betatroni); poarta de intrare se schimbă tot timpul, creându-se o concentrație de raze maximă în punctul central al tumorii.

Conduita practică în neoplasmul de col este diferită în funcție de stadiu. Se folosește asocierea radiochirurgicală.

Inițial se face radioterapie pentru că:

- a) manipularea parametrilor duce la diseminare rapidă;
- b) grefarea de celule canceroase în circulație este foarte mare;
- c) tratamentul chirurgical nu poate îndepărta ganglionii suburetrali;
- d) chirurgia pe cancere neiradiate agravează metastazele.

Terapia radioterapică preoperatorie sterilizează tumora, scade volumul tumoral, sterilizează vaginul, mai ales în straturile profunde, și oferă timp pentru reechilibrarea generală.

Radioterapia se face și postoperator, în vederea consolidării tratamentului.

Conduita practică în neoplasmul de col de diferite stadii va fi următoarea:

1. Stadiul 0 - prezintă 100% vindecări. Este un stadiu eminentemente chirurgical, terapia fiind condusă de elemente cum ar fi vârsta sau dacă femeia dorește sau nu dorește un copil.

În cazul în care femeia dorește copii, pot fi efectuate intervenții chirurgicale limitate: conizația, amputația de col, excizia largă cu ansa diatermică, terapia cu laser.

Dacă femeia nu dorește copii sau este mai în vârstă, se practică histerectomie totală simplă cu sau fără anexectomie. În cazurile cu contraindicații ale actului chirurgical, se practică curieterapia intracavitară.

2. Stadiile I și II - sunt singurele stadii operabile.

Inițial se practică curieterapie intracavitară, pentru ca la 6 săptămâni după iradiere să se practice intervenția chirurgicală (operația Wertheim sau IOB).

La 4-6 săptămâni postoperator se practică iradierea externă transcutană - poate fi telecobaltoterapie pelvină sau țintită pe anumite zone, la care examenul anatomopatologic a depistat metastaze ganglionare (zona obturatorie-iliacă etc.).

3. Stadiile III și IV - nu beneficiază de tratament cu intenție de radicalitate, iar terapia este paleativă, adresându-se corecției unor tulburări sau complicații.

Se practică radioterapie externă pentru ameliorarea tulburărilor de compresiune de vecinătate și pentru metastaze.

Apoi, se face curieterapie locală cu doză de completare. Intervenția chirurgicală poate fi efectuată în scop curativ, în cazul în care s-a obținut reconvertire în stadiul III sau în scop paleativ, hemostatic, pentru hemoragii mari care apar prin erodare arterială de către procesul neoplazic.

Neoplasmul de col și sarcina

În cursul sarcinii neoplasmul de col are o evoluție gravă și rapidă, care se accentuează în lehzuzie. În primul trimestru de sarcină se recomandă evacuarea imediată a acestuia. În trimestrul II se evacuează fătul prin mică cezariană și se trece la conduita stadială. În trimestrul III de sarcină se poate aștepta ca fătul să ajungă la viabilitate, timp în care se pot efectua aplicații de radium în fundurile de sac, pentru ca apoi să se facă cezariană și să se aplice tratamentul neoplasmului în funcție de stadialitatea sa.

Cancerul colului uterin restant

Pentru preîntâmpinarea cancerului de col restant după histerectomie subtotală este obligatorie examinarea citologică, colposcopică, histologică (chiuretaj fracționat, biopsie) a colului înaintea fiecărei histerectomii subtotale, în leziunile displazice fiind de preferat histerectomia totală încă de la început.

În cazul depistării sale se practică radioterapia locală sau percutană, urmată de o intervenție chirurgicală care constă în excizia bontului restant cu colpectomie și limfadenectomie.

În cazul colului restant se impune un control periodic citologic și colposcopic.

Prognostic

Elementele care pot influența prognosticul sunt:

1. Diagnosticul stadial corect al bolii;
2. Aspectul clinic al extensiei tumorii în momentul diagnosticului;
3. Dimensiunea tumorii;
4. Gradul de infiltrare al parametrelor;
5. Gradul invaziei ganglionare;
6. Forma anatomopatologică, macroscopică și microscopică.

În funcție de gradul de diferențiere, prognosticul este diferit:

- tipul A - celule diferențiate, reacție stromală intensă, au prognostic foarte bun, sunt radiosensibile;
- tipul B - celule cu grad de diferențiere intermediar, reacție stromală deficitară, fără elemente patologice, sunt radiorezistente;
- tipul C - celule nediferențiate, reacție stromală deficitară, cu elemente patologice; au prognostic nefavorabil.

7. Vârsta femeii și bilanțul clinic general.

Rezultatele terapiei se evaluează prin factorul de supraviețuire la 5-10-15 ani. În stadiul I supraviețuirea la 5 ani este de 80%, în stadiul II este de 50%, iar în stadiul III - 30%.

Recidivele apar în 50 de ani în stadiile I și II și sub 5 ani dacă extensia metastazelor nu a fost corect evaluată.

Recidivele pot fi:

• locale:

- accesibile chirurgiei de sacrificiu;
- celulectomie și colpectomie totale în recidiva vaginală;
- exenterație pelvică anterioară sau totală.

• înalte:

- pelvine, inaccesibile chirurgiei (apar după radioterapie incompletă);
- la distanță (pulmonare, osoase etc.).

Bolnavele cu cancer de col supraviețuiesc mai mulți ani. Moartea apare prin complicațiile extensiei laterale, cu comă uremică rapidă, prin hemoragie brutală sau repetată sau prin cașexie neoplazică agravată pe fistule, infecții etc.

PATOLOGIA PREMALIGNĂ ȘI MALIGNĂ A CORPULUI UTERIN

HIPERPLAZIILE ENDOMETRIALE

Definiție

Hiperplaziile endometriale reprezintă o proliferare exagerată a endometriului. Ele traduc întotdeauna o tulburare hormonală (acțiunea excesivă estrogenică). Hiperestrogenia nu este tradusă prin talie hormonală foarte înaltă, ci prin acțiunea prelungită anormală ce duce la o descuamație incompletă.

Hiperplaziile endometriale sunt responsabile de menoragii, metroragii și sterilitate. Hiperplazia adenomatoasă și displazia endometrială sunt leziuni intermediare între hiperplaziile simple și cancerul de endometru.

Etiopatogenie

Hiperplazia endometrială este în general legată de hiperestrogenie. Dacă se datorește unui folicul persistent, atunci apare o hiperplazie simplă echilibrată, iar dacă se datorește unui dezechilibru folicular sau luteal apare polipoida. Anovulația habituală cu hiperestrogenie determină o hemoragie legată de scăderea estrogenilor, ceea ce duce la hiperplazie cu vascularizație epitelială inegală.

Originea tulburărilor este hipotalamo-hipofizară, această tulburare inducând la nivelul ovarelor diferite modificări:

- ovarul micropolichistic;
- ovarul cu folicul persistent;
- ovarul cu chist folicular.

Diagnostic

Hiperplazia se traduce în special prin tulburări menstruale cu sau fără sterilitate asociată, hiperplazia polipoidă acționând ca un adevărat dispozitiv intrauterin.

Tulburările menstruale sunt foarte variate, dar sunt toate date de hiperestrogenia cu persistența evoluției luteale. Persistența activității luteale determină un platou hipertermic premenstrual mai lung sau mai scurt, menoragii, menstrre abundente și mai lungi.

Anovulația poate prezenta un tablou clinic variabil, de la spaniomenoree sau amenoree prelungită până la menometroragii de origine ovariană.

Hiperplazia endometrială poate fi și asimptomatică, fiind descoperită întâmplător cu ocazia unei histerosalpingografii sau a unui chiuretaj biopsic.

Investigații paraclinice

- Histerosalpingografia prezintă de obicei o imagine sugestivă:
 - pe primul clișeu (după injectarea a 2 ml de substanță) se observă o umplere neregulată a cavității uterine cu mucoasă boselată;
 - pe clișeu cu cavitate plină imaginile dispar, dar rămân marginile festonate;
 - după evacuare reapar imaginile boselate;
 - pe HSG se poate observa și imaginea unui polip (imagine lacunară ce nu dispăre pe clișeu cu cavitatea plină).
- Biopsia de endometru efectuată cu canulă Novak sau cu chiureta obișnuită prezintă un aspect histopatologic caracteristic;
- Curba termică;
- Frotiu vaginal;
- Studiul gherei cervicale;
- Dozări hormonale;
- Histeroscopia – utilă în diagnosticul hiperplaziilor endometriale atât prin vizualizarea endometriului, cât și prin posibilitatea prelevării de mucoasă în vederea biopsiei.

Din punct de vedere morfofopatologic există două aspecte principale: hiperplazia polipoidă simplă și hiperplazia glandulochistică.

Hiperplazia polipoidă simplă se traduce prin creșterea grosimii endometriului, în general neregulată, cu excrescențe polipoide multiple (dar nu are organizare histologica ca polipii veritabili). Poate fi difuză sau localizată. Microscopic apare ca o multiplicare a tubilor glandulari, cu creșterea grosimii celulare și creșterea celulelor stromale.

Din punct de vedere microscopic se pot distinge:

- Hiperplazii echilibrate care reprezintă o leziune difuză determinată de existența unor estrogeni în cantitate crescută, dar activitatea luteală este normală. Morfofopatologic se caracterizează prin leziuni scleroase arteriolare ce explică absența localizată a descuamării și existența excrescențelor polipoide.
- Hiperplazia prin deficit luteal se caracterizează prin pseudostratificare nucleară, persistența mitozelor și încărcătură tardivă și slabă glicogenică.

3. Hiperplazia prin hiperestrogenie izolată se caracterizează prin lambouri de mucoasă detașată, tubi glandulari numeroși, invaginații și mitoze (activitate proliferativă intensă), stromă densă, bogată în fibroblaști cu mitoze, vase cu lumenul micșorat.

Se organizează în formațiuni arhitecturale polipoase, ce se izolează de restul mucoasei.

Hiperplazia glandulochistică se caracterizează prin prezența unor chisturi glandulare numeroase, prezența unei strome abundente, cu pânză de fibroblaști și depozite de colagen, fără vascularizație, prezența unui epitelii cu pseudostratificație de nucleu.

Hiperplazia glandulochistică apare mai ales în premenopauză, poate rămâne „în insule” persistente mai mulți ani, fiind punctul de origine al unui cancer ulterior.

Diagnostic etiologic

Hiperestrogenia ca atare poate avea câteva aspecte particulare:

1. Hiperestrogenia terapeutică se caracterizează prin menometroragii persistente la femeile care s-au tratat în timpul sarcinii cu estradiol retard. Aceasta duce la hiperplazie endometrială postpartum. De asemenea, tratamentul cu alilestrenol poate duce la hiperplazie endometrială.

Tratamentul constă în administrarea periodică de progestative.

2. Hiperestrogenia legată de o tumoră de ovar secretantă

La examenul clinic genital se constată prezența unei tumori ovariene care poate fi solidă sau chistică. Tratamentul constă în blocajul funcției ovariene timp de 2 luni cu progestative. Dacă tumora nu regresează, se practică celioscopie. Dacă e vorba de o tumoră solidă sau de o tumoră chistică cu diametrul mai mare de 8 cm, se practică intervenția chirurgicală prin laparotomie, în cazul tumorii solide executându-se – dacă este posibil – examenul extemporaneu.

3. Hiperestrogenia legată de tulburări hipotalamo-hipofizare. Se manifestă în perioada pubertară sau în premenopauză, când axul hipotalamo-hipofizar nu este încă perfect reglat sau este dereglat. Eliberarea masivă de FSH pe de o parte, ca și absența peak-ului de Lh pe de altă parte, determină o distrofiie chistică ovariană temporară, responsabilă de hiperplazia endometrială.

Tratamentul este cel al menometroragiilor funcționale. Chiuretajul uterin este eficient doar în 40–60% dintre cazuri. Este necesar un tratament cu progestative, dar pentru mai multă siguranță este necesar blocajul ovarian cu estroprogestative anovulatorii (anticoncepționale) timp de 3–6 luni.

Câteva entități merită o discuție particulară:

1. Hiperplaziile postabortum – apar la 3–15 luni de la un avort care nu a fost urmat de chiuretaj uterin.

Histerosalpingografic apare o imagine de hiperplazie endometrială polipoidă.

Din punct de vedere histopatologic se întâlnesc mai multe modificări:

- a) prezența de insule de celule inflamatorii, în special polinucleare;
- b) hiperplazie stromală cu fascicule dense de fibroblaști;
- c) detritusuri de membrane ovulare sau periovulare sau chiar resturi de vilozități trofoblastice;
- d) atipii Arias–Stela, cuplaje celulare deciduale;
- e) osificarea endometriului; în cazul avorturilor mari se mai pot întâlni și fragmente osoase embrionare.

2. Hiperplaziile atipice sau displaziile endometriale – sunt leziuni cu caracter hiperplastic și polipoid, pe seama multiplicării glandelor cu activitate proliferativă a epitelului. Hiperplaziile atipice pun probleme de malignizare actuală sau de viitor, fiind considerate stadiul 0 al cancerului de corp uterin.

Se întâlnesc la femeile cu hiperestrogenie persistentă, îndelungată, datorată: tumorilor ovariene cu activitate endocrină, transformării la nivelul adipocitului la femeile obeze, diabetului, hipertensiunii sau aportului exogen de estrogeni.

Din punct de vedere histopatologic, metaplazia se caracterizează prin:

- a) prezența de glande numeroase, adenomatoase, dilatate, moderate;
- b) existența unei strome citogenice subțiri, bogate în fibroblaști;
- c) la nivelul epitelului se constată o aglomerare celulară cu pseudostratificare nucleară.

Metaplazia poate fi eozinofilă și se caracterizează prin umplerea lumenului glandular cu celule mari, cu nucleu mic, cu reticulații fine, cu citoplasmă eozinofilă sau epidermoidă, care se caracterizează prin apariția celui de al doilea strat celular, cu spații și punți intercelulare, realizând o acantoză veritabilă.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul se pune pe examenul histopatologic al fragmentelor de mucoasă extrase cu ocazia chiuretajelor biopsice sau a efectuării histeroscopiei, pe aspectul histerosalpingografiei și eventual examenul citologic.

Tratament

Malignizarea hiperplaziilor atipice nu survine imediat, ci apare în aproximativ 20 de ani. Tratamentul constă în administrarea timp de 3–6 luni de Norethindrone (20 mg/zi) sau Medroxiprogesteron (câte 4–8 comprimate/zi).

La 3 luni după sistarea tratamentului se efectuează histeroscopia de control. Dacă persistă hiperplazia endometrială și femeia nu are copii, se practică un nou chiuretaj uterin și se continuă administrarea de Medroxiprogesteron, la care se poate adăuga administrarea de Clomifen. Dacă femeia se află în premenopauză se practică histerectomia totală.

Persistența recidivei necesită histerectomie totală.

Prognostic

Riscul evoluției hiperplaziei endometriale spre carcinom este legat de prezența și de severitatea atipiei celulare. În cazul hiperplaziei simple, progresia spre carcinom apare în 1% dintre cazuri, în timp ce în cazul hiperplaziei atipice complexe în 29% dintre cazuri (Kurman – 1996). Cele mai multe hiperplazii rămân stabile (18%) sau regresează (74%).

CANCERUL DE ENDOMETRU

Cancerul de endometru opus cancerului de col a fost descris mult timp ca o boală a femeii în vârstă, puțin evolutivă, cu malignitate stagnantă mult timp și beneficiind de o terapie simplă. Descoperirile științifice din ultimii ani au bulversat aceste noțiuni clasice.

Etiologie

În ultimii ani a crescut mult incidența cancerului de endometru, din cauza longevității populației feminine, incidența acestui cancer fiind mai mare la femeile în vârstă, ca și din cauza depistării mai bune a acestui neoplasm prin creșterea posibilităților de investigare și creșterea diagnosticului precoce prin histeroscopie și biopsie de endometru sub histeroscop.

Incidența maximă a acestui cancer este între 50–60 de ani, femeile care se află în primii ani după instalarea menopauzei fiind predispușe la această boală, rar întâlnită înainte de 40 de ani.

Factorii favorizanți ai neoplasmului de endometru sunt:

1. Obezitatea – în 80% dintre cazuri;
2. Hipertensiunea arterială – în 43% dintre cazuri;
3. Diabetul zaharat;
4. Dischinezia biliară.

Aceste condiții sunt predictive mai ales dacă femeia a avut la menstruație tulburări hormonale. În concluzie, se poate afirma despre cancerul de endometru că este un „cancer de teren“, fiind tributar vârstei și stării generale. Acestea intervin în geneza neoplaziei endometriale prin crearea unor elemente favorizante, cum ar fi producerea extraovariană de estrogeni, fie prin imposibilitatea conjugării hepatice, fie prin conversia periferică la nivelul adipocitului, cancerul de endometru fiind un cancer dependent de estrogeni.

Și ereditatea deține un rol în geneza cancerului de corp uterin. S-au studiat familii purtătoare de cancer de endometru, procentul de transformare neoplazică fiind de 16% la urmașii unei femei care a prezentat cancer de corp uterin.

Cancerul de endometru este asociat foarte frecvent cu fibromul uterin (20%), cu polipoza uterină (23%), cu tumori hormono-secretante (10–15%) și cu hiperplazia endometrială.

Hiperestrogenia din premenopauză produce în prima fază hiperplazie endometrială, normală ca structură la început, dar care evoluează apoi către hiperplazie glandulochistică (care este considerată o stare precanceroasă pentru neoplasmul de endometru). Aceasta se transformă în hiperplazie adenomatoasă, apoi anaplazie și displazie, pentru ca în final să apară cancerul endometrial *in situ*.

Stadializarea (FIGO)

Stadiul 0 – leziune *in situ*.

Stadiul I – cancerul este limitat la uter:

I.A. – histerometrie sub 8 cm;

I.B. – histerometrie mai mare de 8 cm.

Stadiul II – carcinom extins la colul uterin.

Stadiul III – carcinom extins dincolo de limitele uterului, dar limitat la pelvis.

Stadiul IV – extensie la vezică sau rect sau în afara pelvisului:

IV.A. – extensie extrapelvină la vezică sau rect;

IV.B. – metastaze la distanță.

După gradul de diferențiere, cancerul de corp uterin poate fi:

G1 – diferențiere înaltă;

G2 – diferențiere medie;

G3 – carcinom nediferențiat;

Gx – gradul histopatologic nu se poate evalua.

Diagnostic

1. Simptomatologia clinică este săracă, cancerul de corp uterin putându-se manifesta prin:

1. Metroragii – în 90% dintre cazuri; metroragia este banală, cu sânge de culoare roșie sau roz, însă prezența acesteia la o femeie în menopauză ridică întotdeauna și problema cancerului de endometru și de aceea trebuie căutată cauza.

2. Hidroleucoree roz, cu aspect de zeama de carne.

3. Scurgeri purulente cu sau fără hematometrie.

4. Durerea apare tardiv și are caracterul unei colici, fiind generată de prezența unor vegetații tumorale angajate în endocol.

La *examenul clinic* genital se pot întâlni: atrofie genitală, vaginită atrofică sau, din contră, un vagin trofic, cu frotiu citovaginal bogat în celule. Acesta din urmă apare ca urmare a hiperestrogeniei paradoxale a cancerului de endometru, prin producție extraovariană de estrogeni (prin reconversia periferică în adipocit).

În cazurile tardive se observă la examenul cu valve scurgerea prin col a unor detritusuri necrozante, fetide, purulente.

La tactul vaginal uterul poate fi de aspect normal sau ușor mărit de volum. În concluzie, prezența unui uter mare la femeia în vârstă, a unei sângerări în menopauză sau a pioreei și piometriei ridică suspiciunea unui neoplasm de corp uterin și necesită investigații suplimentare.

Investigații paraclinice

1. Histerosalpingografia poate arăta modificări ale suprafeței endometrului sau ale conturului cavității uterine, prezentând:

- imagini lacunare neregulate, anfractuozitate;
- neomogenități de umplere.

Poate da relații și cu privire la diseminarea celulelor canceroase la nivelul trompei sau miometrului. Ea trebuie făcută cu precauție, încet, sub control radiologic, fără presiuni crescute care să dea efracție, cu o canulă scurtă radiotransparentă.

2. Histeroscopia permite vizualizarea suprafeței mucoasei uterine cu efectuarea unei biopsii țintite din zonele suspecte de transformare.

3. Chiuretajul biopsic este obligatoriu să se efectueze înaintea operației la toate femeile cu fibrom uterin, ca urmare a incidenței crescute a asocierii acestuia cu cancerul de endometru. Mucoasa uterină transformată neoplazic are în general un aspect macroscopic tipic - encefaloid.

4. Aspiratul uterin se face cu sonde foarte subțiri (de 3 mm), în interiorul cărora există un piston care se extrage și determină răsucirea chiuretei; aceasta va fi plină cu plajă de endometru care se eliberează în epubreta cu formol. Are valoare de examen histopatologic.

Din punct de vedere *anatomopatologic*, macroscopic, cancerul de endometru se clasifică în cancer circumscris și cancer difuz, infiltrativ.

I. Cancerul circumscris

Tumora se dezvoltă în interiorul cavității uterine, prezentându-se sub forma:

- vegetantă;
- polipoidă, aspectul întâlnit cel mai frecvent.

Tumora în evoluție se ulcerează, necrozează și se elimină prin canalul cervical după o perioadă de stagnare în cavitatea uterină, unde modificările necrotice duc la apariția unei piometrii. După un timp, prin surplus se elimină prin canalul cervical.

Prezența piometriei la femeia în menopauză semnifică cancerul de endometru. În această formă primul simptom este reprezentat de pioree, hemoragia apărând mai târziu.

II. Cancerul difuz

În formele difuz infiltrative, suprafața endometrului poate să fie nemodificată, cancerul extinzându-se în profunzime. Acestea sunt forme mai rare, care debutează mai ales cu hemoragii.

90% din cancerul de endometru se prezintă sub forma epiteliomului glandular. Healey și Cutler clasifică cancerul de endometru în:

I. Adenom papilar malign

Se prezintă ca o proliferare cilindrică în suprafață, celulele având o singură origine, cu multiple mitoze, puțin diferențiate de la normal. Are tendință mică de invazie în miometru sau la distanță și nu este radiosensibilă.

II. Adenom malign sau epiteliom adenoid tipic
Se prezintă sub formă de tubi glandulocilindrici multipli, cu un epiteliu tipic dar pluristratificat, cu numeroase mitoze în stromă. Se poate transforma în adenocarcinom și poate metastaza local sau la distanță.

III. Adenocarcinom sau epiteliom cilindric tipic - foarte rar.

IV. Adenocarcinom celular sau epiteliom atipic infiltrant, în care arhitectura glandulară este dispărută, există numeroase mitoze atipice și tendință la infiltrare.

V. Adenocantom care prezintă un epiteliu mixt, epidermoid și adenoid.
Criterii celulare care caracterizează malignitatea:

1. Hiper Cromatoză nucleară;
2. Nucleoli cu cromatină densificată, mari, deformați;
3. Pierderea polarității celulare;
4. Citoplasmă eozinofilă;
5. Aglomerări de celule epiteliale și punți intraglandulare.

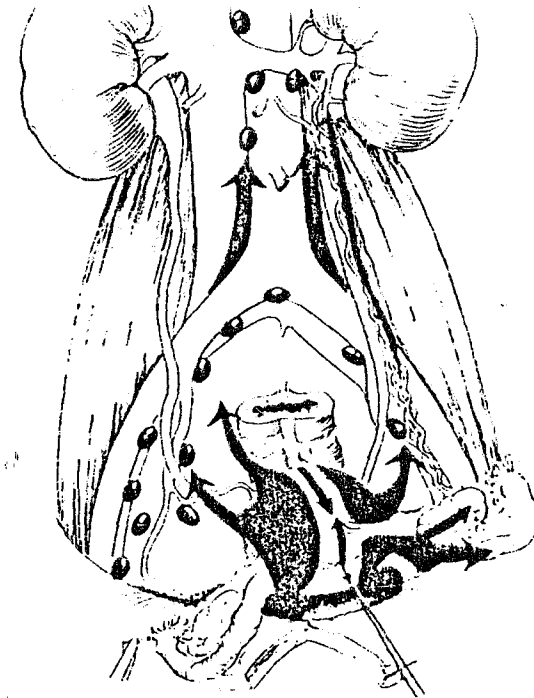


Figura 1. DISEMINAREA LIMFATICĂ A CARCINOMULUI ENDOMETRIAL.

Modalități de diseminare

I. Extensia neoplasmului de endometru se face mai ales prin vecinătate:

- pe cale tubară;
- prin ligamentele largi;
- peritoneu.

II. Calea hematogenă;

III. Calea limfatică.

Asocierea cancerului de endometru cu endometrioza pune două probleme: fie terenul hormonal favorizant, fie posibilitatea degenerescenței maligne a endometriozei ca atare.

În general, leziunile canceroase localizate spre fundul uterului sunt forme cu extensie mai lentă, în timp ce leziunile localizate spre col sau canalul endocervical invadează mai rapid colul și apoi metastazează limfatic.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al cancerului de endometru se face cu:

1. *Cancerul endocervical* – este de obicei de tip pavimentos sau adenocarcinom. Examenul clinic, dar mai ales biopsia fracționată, permite diagnosticul diferențial. Prezența concomitentă a unui adenocarcinom cervical și endometrial face de cele mai multe ori imposibilă precizarea originii primare a tumorii.

2. *Tumorile ovariene estrogen-secretante* se însoțesc de hiperplazii endometriale sau de cancer de endometru, de aceea prezența unui ovar palpabil la o femeie în menopauză la care au apărut metroragii necesită și o biopsie de endometru.

3. *Hiperplazia de endometru* – se manifestă prin metroragii persistente și tot biopsia de endometru le poate diferenția.

4. *Polipii endometriali* – sunt o altă cauză de sângerare la femeia în menopauză; histeroscopia și biopsia de endometru stabilesc diagnosticul.

5. *Supradozările estrogenice în climax* – pot determina metroragii care trebuie investigate prin biopsii repetate și histeroscopie.

6. Diagnosticul diferențial se mai face cu *polipii cervicali sângerânzi*, cu sângerările traumatiche și inflamatorii din *vaginilele atrofice* și cu metroragiile prin *tulburări de coagulare*.

Tratament

Există patru posibilități terapeutice:

- I. Radioterapia;
- II. Tratamentul chirurgical;
- III. Asocierea radiochirurgicală;
- IV. Tratamentul medical.

I. *Radioterapia* este indicată în etapa preoperatorie a stadiilor I–II. Există aceleași posibilități de iradiere ca și la cancerul de col, preferându-se iradierea endocavitară cu perle de cobalt sau cesiu. Nu trebuie depășiți 4000–5000 de razi din cauza sensibilității vezicii și a rectului.

Complicațiile radioterapiei:

- stenoza rectosigmoidiană;
- cistită radică;
- fistule vezicale sau rectale;
- perforație (în aplicarea endouterină).

Pentru prevenirea metastazelor vaginale se practică curieterapia endocavitară și, în plus, un timp vaginal.

În cazul iradierii externe se folosesc mai ales energii înalte.

II. *Tratamentul chirurgical* este limitat, deși chirurgia ca simplu tratament are rezultate mult mai bune decât radioterapia simplă, în stadiul I supraviețuirea la 5 ani după intervenția chirurgicală fiind în unele statistici de 86,5%.

Se practică histerectomie totală cu anexectomie bilaterală în stadiile operabile (0–II), cu respectarea câtorva reguli intraoperatorii:

- evitarea manipulării uterine;
- ligatura trompelor pentru a evita pasajul tubar;
- ligatura înaltă a pediculului omoovarian pentru a surprinde metastazele;
- ablația colului;
- descoperirea ureterului pentru a evita riscul lezării acestuia.

Dacă tumora este infiltrantă, se practică și limfadenectomie. Recidiva, după unii autori, apare în 8–17,8% dintre cazuri.

Stadiul 0 este unicul stadiu care se tratează doar chirurgical.

III. Asocierea radioterapie-chirurgie

În stadiile I și II se practică inițial radioterapie după care, la 6 săptămâni de la iradiere, se practică intervenția chirurgicală. În unele cazuri se practică și radioterapie postoperatorie pentru metastaze.

IV. Cancerul de endometru, fiind un cancer hormono-dependent, s-a încercat administrarea de *antiestrogenice sau progestative*, care au dus la rezultate bune, obținându-se chiar vindecări.

Se folosesc doze mari, timp îndelungat. Produsele cele mai folosite sunt:

- Progesteron retard:
 - Delalutin (Caproat de hidroxiprogesteron);
 - Farlutal (acetat de medroxiprogesteron).
- 19-norsteroidi:
 - Norluton 40–120 mg/zi, timp de 6 luni.

Tratamentul chimioterapic nu este indicat, neavând nici un efect în cancerul de corp uterin.

Prognostic

Prognosticul depinde de o serie de factori:

1. *Stadiul* bolii este cel mai important factor de prognostic, stadiile incipiente fiind cele cu supraviețuirea cea mai îndelungată.

2. *Vârsta* – în general, femeile tinere cu cancer endometrial au un prognostic mai bun decât cele mai în vârstă. Creșterea riscului de recădere la pacientele mai bătrâne a fost asociată și cu o incidență mai mare a unor subtipuri histologice tumorale nefavorabile.

3. *Tipul histologic* – subtipurile histologice nonendometrioide (adenoscuamos, papilar, cu celule clare, nediferențiat) au un risc mai mare de recădere și de metastaze la distanță.

4. *Gradingul histologic* – tumorile bine și moderat diferențiate (gradul 1 și 2) au o incidență mai mică a recăderilor, iar supraviețuirea la 5 ani este mai mare decât în cazul tumorilor nediferențiate (gradul 3). Anaplazia celulară se asociază cu invazia miometrului, extensia cervicală, metastazare limfatică și la distanță.

5. *Invasia miometrului* – deoarece accesul la ganglionii limfatici crește o dată ce cancerul a invadat mai mult de jumătate din grosimea miometrului, invazia acestuia se asociază cu creșterea metastazării la distanță și cu recăderea.

6. *Invasia limfaticelor* – este un factor de risc pentru recădere și supraviețuire pentru toate tipurile de cancer endometrial. Incidența invaziei limfaticelor este de 15% în cancerul incipient, dar crește o dată cu creșterea gradului tumoral și a invaziei miometriale.

7. *Localizarea tumorii* – localizarea tumorii la nivelul istmului sau extensia ei cervicală se asociază cu o incidență mai mare a metastazării limfatică și extrauterine, precum și cu o rată mai mare a recăderilor.

8. *Invasia anexelor* – are un prognostic prost.

9. *Citologia peritoneală* – citologia peritoneală pozitivă se asociază cu alți factori de prognostic prost:

– citologia peritoneală pozitivă, în absența altor semne de boală extrauterină sau a altor factori de prognostic prost, nu are nici o semnificație asupra recăderii și supraviețuirii;

– dacă se asociază cu alți factori de prognostic prost și/sau boală extrauterină, crește incidența recăderilor și are un efect advers important asupra supraviețuirii;

– folosirea diverselor metode terapeutice nu are nici un rezultat sau beneficiu la pacientele cu cancer endometrial și citologie peritoneală pozitivă.

10. *Metastazarea ganglionilor limfatici* – invazia ganglionilor limfatici este cel mai important factor prognostic în stadiile clinice incipiente. În stadiul I de boală, 6% dintre bolnave au metastaze limfatică. La acestea, supraviețuirea este mai mică decât la cele fără invazie, iar riscul recăderii este de 6 ori mai mare.

11. *Prezența tumorilor intraperitoneale* – extensia extrauterină a bolii, alta decât în ganglionii limfatici, se asociază cu o recădere mai frecventă, iar supraviețuirea la 5 ani este de 50% comparativ cu 88% la celelalte paciente.

12. *Mărimea tumorii* – acesta este un factor important de prognostic pentru metastazarea ganglionilor limfatici și supraviețuire la pacientele cu cancer endometrial.

13. *Statusul receptorilor hormonal* – femeile cu receptori pentru estrogeni sau/și progesteron au o supraviețuire mai îndelungată decât femeile ale căror tumori nu prezintă aceste tipuri de receptori.

14. *Ploidia ADN-ului/indexul proliferativ* – 2/3 dintre adenocarcinoamele endometriale au un ADN diploid. Proporția tumorilor nondiploide crește cu stadiul, lipsa de diferențiere și grosimea invaziei miometriale.

15. *Amplificarea/expresia oncogenelor* – mutații în codoanele 12 sau 13 ale oncogenei K-ras au fost raportate în 10–20% dintre adenocarcinoamele endometriale și reprezintă un factor de prognostic defavorabil. Alterarea genei supresoare tumorale P53 se întâlnește în 20% dintre carcinoamele endometriale și a fost asociată cu tipul papilar, stadiu avansat și prognostic prost.

SARCOMUL UTERIN

Definiție

Sarcomul uterin apare în urma proliferării anormale a celulelor mezenchimale. Constituie 2–6% dintre neoplaziile uterine și sunt, în general, cele mai maligne tumori uterine.

Etiologie

Frecvența sarcomului uterin este de 4,5% din totalul tumorilor maligne uterine, apărând în special între 40–60 de ani și având aceiași factori favorizanți ca și fibromul.

Mult timp, sarcomul uterin a fost clasificat în sarcom primitiv și secundar, dar acești termeni nu descriu varietatea tumorii. Astăzi, este acceptată o clasificare histogenetică, bazată pe un concept unitar embriologic.

I. *Leiomiomasarcomele* – reprezintă 65–80% din totalul sarcoamelor uterine. Incidența maximă apare la vârsta de 45–55 de ani. Din punct de vedere macroscopic, leiomiomasarcomul este o tumoră difuză, prost delimitată, moale, hemoragică, necrozată. Nu se enuclează.

Microscopic, leiomiomasarcomul se prezintă ca o formațiune tumorală alcătuită din celule alungite cu citoplasmă efilată, clară, grupate în fascicule separate de capilare, având criteriile de malignitate celulară.

Leiomiomasarcomul este varietatea de sarcom cu cel mai bun prognostic. O formă particulară de miosarcom, greu de clasificat, este sarcomul

polimorf care, pe lângă caracterele de malignitate enunțate anterior, se caracterizează și prin secreția unei substanțe interstițiale.

II. Tumori cu punct de plecare celulele musculare:

Macroscopic, se prezintă ca o formațiune moale, galbenă, care bombează pe miometrul vecin. Poate avea aspect de zone hemoragice, iar endometrul poate fi proiectat spre cavitatea uterină.

Microscopic se prezintă sub trei forme:

1. Mioza stromală hialină – este o varietate benignă.
2. Mioza stromală cu embolii limfatice și metastaze – se prezintă sub forma unor noduli mari ce invadează tot uterul, colul, ligamentul larg, cu embolii în venele uterine.
3. Sarcomul stromal (carcino sarcomul) – se prezintă sub forma unor noduli albicioși ce invadează miometrul. Endometrul are un aspect polipoid, umplând cavitatea uterină. Microscopic, există plaje tumorale cu mitoze, țesut conjunctiv abundent, cu hialinizare și plaje celulare necrotice.

III. Tumori mezenchimatoase secundare nediferențiate:

1. Carcinosarcoamele postmenopauzale se prezintă ca niște tumori izolate, moi, cu necroză, cu diametrul cuprins între 3–30 cm. Microscopic, apar implicate zone carcinoatoase cu zone sarcomatoase.

2. Tumori cu țesuturi multiple:

A. Omogene:

- rabdomiosarcom;
- sarcomul osteogen;
- sarcomul condrogen;
- angiosarcomul;
- sarcomul botrioid.

B. Heterogene – sunt alcătuite dintr-un amestec de elemente mezenchimale cu diferențiere variabilă:

- condroblastice;
- osteoplastice;
- lipoplastice.

Diagnostic și tratament

I. Sarcomul de miometru

Sarcomul de miometru are inițial aceeași simptomatologie cu a fibromului uterin, de multe ori diagnosticul fiind o surpriză (fiind descoperit la examenul histopatologic).

Se manifestă prin menometroragii, durere, leucoree, pentru ca mai târziu să apară o creștere rapidă a uterului însoțită de dureri pelvine, cu pierderi fetide, sanghinolente abundente, ascită și alterarea rapidă a stării generale.

Pe histerosalpingografie se observă deformarea cavității uterine. Tratamentul este chirurgical – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. Nu beneficiază de radioterapie și chimioterapie.

Diseminarea sarcomului de miometru este sanguină, iar evoluția este imprevizibilă.

II. Sarcomul de endometru

Sarcomul de endometru se manifestă prin hemoragie constantă precoce sau scurgeri serosanghinolente, fetide. Tardiv apare durere, ca urmare a compresiei abdominopelvine, însoțită de alterarea stării generale. Pe histerosalpingografie se observă o imagine polipoidă, diagnosticul fiind pus pe examinarea frotiului de endometru și a aspiratului uterin.

Tratamentul este chirurgical – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală sau operația Wertheim. Evoluția este prin extensie locală, la structurile vecine, și pe cale limfatică, dând mai frecvent metastaze ganglionare, pulmonare, hepatice, osoase.

Prognosticul este sumbru, supraviețuirea la 5 ani fiind de 10%.

III. Sarcomul de col

Dacă sarcomul este localizat la nivelul colului uterin există o șansă mai mare de diagnostic preoperator prin biopsie sau conizație. În această situație se poate încerca o radioterapie locală preoperatorie, care nu sterilizează tumora, dar permite o siguranță mai mare în timpul manevrelor intraoperatorii. La 6 săptămâni de la iradiere se practică limfadenocolpohisterectomia lărgită tip Wertheim.

Prognostic

Aprecierea prognosticului bolnavelor cu sarcom uterin este influențată de mai mulți factori: vârstă, starea generală, stadializarea, tipul histologic. Cel mai important factor este stadiul bolii în momentul diagnosticului. Extensia tumorii în afara uterului determină un prognostic foarte prost: mai puțin de 10% dintre bolnave supraviețuiesc 2 ani. Chiar și când tumora este aparent limitată la uter, prognosticul este prost, supraviețuirea la 5 ani fiind la mai puțin de 40% dintre bolnave. Leiomiiosarcomul cu diferențiere intermediară și sarcomul stromal bine diferențiat, ambele fără să depășească uterul, au un prognostic ceva mai bun, cu o supraviețuire la 5 ani de la tratament la 80–90% dintre bolnave.

PATOLOGIA PREMALIGNĂ ȘI MALIGNĂ A OVARULUI ȘI TROMPEI

CANCERUL DE OVAR

Dintre toate cancerurile genitale, cancerul de ovar reprezintă cea mai mare provocare clinică și chirurgicală pentru ginecolog. În 2/3 dintre cazuri pacientele se prezintă cu o boală avansată, deoarece cancerul de ovar este mult timp asimptomatic.

Vârsta medie de apariție a cancerului de ovar este de 50-60 de ani. Tipul histologic variază cu vârsta; majoritatea tumorilor la paciente mai tinere de 20 de ani își au originea în celulele germinale, în timp ce majoritatea tumorilor apărute la femei în postmenopauză sunt de origine epitelială.

CANCERUL OVARIAN EPITELIAL

90% dintre tumorile ovariene derivă din epiteliul celomic (mezotelium). Celulele neoplazice sunt produse prin metaplazia mezodermului primitiv, transformarea neoplazică apărând atunci când celulele sunt genetic predispușe la oncogeneză și/sau expuse la un agent oncogen.

Etiologie

Etiologia cancerului epitelial ovarian este necunoscută. Unele studii epidemiologice au urmărit relațiile dintre tumorile de ovar și unii factori posibil implicați în etiologia acestora.

1. *Factori hormonal* – multiparitatea, vârsta tânără la prima naștere par să protejeze împotriva cancerului de ovar, ca și utilizarea contraceptivelor orale. Punerea în repaus a ovarelor prin sarcini și nașteri urmate de perioade lungi de alăptare, care suprimă ovulațiile prin prolactină, ar exercita un efect protector.

Teoria ovulației neîntrerupte de sarcini și nașteri sugerează că epiteliul de suprafață al ovarului este permanent traumatizat prin valuri succesive de creșteri foliculare și rupt prin ovulații. Zona traumatizată este scaldată de lichid folicular care conține hormoni, ce pot acționa ca agenți carcinogeni sau cocarcinogeni.

2. *Factorul genetic* – riscul dezvoltării unui cancer ovarian epitelial este mai mare în prezența unui istoric familial de cancer ovarian și depinde de numărul rudelor de gradul întâi sau doi care au istoric de cancer ovarian epitelial. S-au descris trei tipuri de cancer ovarian ereditar:

- cancer ovarian familial cu localizare specifică;
- asocierea cancerului familial ovarian și mamar;
- sindromul cancerului familial de tip Lynch II, în care există o transmitere autosomal dominantă a cancerului ovarian, endometrial și colorectal nepolipos.

3. *Factori de mediu:*

- poluarea atmosferei, a apei și a alimentelor pare să aibă un rol în etiologia cancerului de ovar;
- dieta bogată în grăsimi, consumul de alcool și fumatul;
- talcul de pe condoame și diafragme pare să aibă un rol cancerigen.

Diagnostic

Diagnosticul precoce al cancerului de ovar este dificil de făcut, deoarece nu există metode simple, neinvazive, ieftine și eficiente de depistare în masă la populația feminină cu risc și pentru că are un debut și o evoluție spre fazele avansate asimptomatice, cu simptomatologie ștearsă sau confuză. Metodele de laborator (markeri tumorali, metode hormonale, enzimatic etc.) nu au confirmat speranțele unui diagnostic precoce în cancerul de ovar și de aceea numai perfecționările în metodele clinice și paraclinice ar putea ameliora indicii de depistare precoce și proporția vindecărilor. Examenul clinic anual efectuat de specialist la grupele de risc (peste 40 de ani) rămâne principala metodă de diagnostic precoce.

Diagnosticul clinic

Cu unele excepții, tumorile maligne de ovar sunt în faza inițială asimptomatice sau cu o simptomatologie confuză, înșelătoare:

1. *Tulburări digestive* – dureri vagi, mai ales postprandiale în abdomenul inferior, senzație de plenitudine, flatulență, tulburări dispeptice, constipație. De aceea, medicii de familie, în prezența unor simptome digestive suges-

tive și pentru un cancer ovarian, înainte de a aplica tratamentul pentru tulburări dispeptice este absolut necesar să solicite și un examen ginecologic.

2. Creșterea de volum a abdomenului – este de obicei un semn tardiv, deși unele tumori benigne pot fi gigante și unele carcinoame abia palpabile. În general, creșterea rapidă a abdomenului prin tumora sau ascită la care se mai adaugă și tulburările de tranzit sugerează la o tumoră deja cunoscută posibilitatea malignizării.

3. Tulburările de ciclu menstrual – pot fi generate de secreția hormonală a stromei stimulată de vecinătatea tumorii. Alteori, metroragia poate fi determinată de o hiperplazie endometrială, de un adenocarcinom endometrial asociat sau de invazia tumorii în endometru.

4. Tulburările urinare – pot apărea prin compresiune sau prin invazia tumorală a vezicii, dar acestea sunt semne tardive.

5. Slăbirea progresivă până la emaciere se observă în stadiile avansate, în care este caracteristică topirea masei adipoase și a celei musculare, în contrast cu distensia impresionantă a abdomenului.

Examenul obiectiv general și examenul local al abdomenului identifică în formele avansate tumora abdominală și ascita, eventual un revărsat pleural drept (sindrom Demon Meigs) și adenopatiile supraclaviculară și inghinală. Permite, de asemenea, o evaluare a funcționalității, mai ales a aparatului cardiovascular, la bolnave care de cele mai multe ori sunt în vârstă.

Tactul vaginal este de mare valoare. Orice ovar palpabil la femeia în menopauză sau orice formațiune ovariană de peste 6 cm la femeia adultă care este persistentă sau în creștere la două examinări succesive necesită clarificarea diagnosticului. În formele mai avansate, intens sugestive pentru cancerul ovarian sunt tumorile bilaterale cu mobilitate redusă, suprafață neregulată, de consistență fermă sau inegală, prezența nodurilor dure în Douglas și a ascitei.

Diagnostic paraclinic

1. Examenul de laborator de rutină nu are mare valoare. Se constată o creștere a VSH-ului și a proteinei C reactive.

Determinarea antigenului CA-125 are valoare mai ales în monitorizarea postoperatorie și a tratamentului cu citostatice. CA-125 este un antigen de suprafață caracteristic cancerelor epiteliale nemucinoase de ovar. Valori plasmatice de peste 35 U/ml la o determinare RIA sunt considerate pozitive. Dar acesta este un constituent normal al mucusului endocervical și al membranei amniotice, iar nivelurile plasmatice sunt crescute și în timpul menstruelor, în endometrioză, în BIP, în ciroză, sarcină, precum și în alte cancere: endometrial, endocervical, tubar sau cancere ale tubului digestiv.

Valorile plasmatice s-au corelat pozitiv cu dimensiunile tumorii. În caz de tumoră restantă peste 2 cm, valorile au fost persistente pozitive, iar în caz de recurențe valorile plasmatice au crescut la peste 35 U/ml cu 3 luni înainte de apariția semnelor clinice. Determinările Ag CA-125 la pacientele cu cancere de ovar avansate supuse chimioterapiei au arătat că, în caz de răspuns favorabil la citostatice, valorile antigenului CA-125 se negativează după 3 luni. Când valorile CA-125 sunt crescute, laparotomia second-look este inutilă, dar atunci când CA-125 este sub 35 U/ml, laparotomia second-look poate fi pozitivă.

2. Examenul radiologic sunt necesare și obligatorii și cuprind:

- Radiografia abdominală pe gol (calcificări în fibroame, teratoame benigne); poate da indicații asupra ascitei sau ocluziei intestinale asociate etc.).

- Radiografia pulmonară (prezența pleureziei sau a metastazelor pulmonare).

- Urografia (obstrucție ureterală sau prezența unui rinichi ectopic pelvin). Ecografia și tomografia computerizată pot înlocui urografia.

- Limfangiografia poate fi utilizată pentru determinarea invaziei limfatice, dar nu se folosește de rutină.

3. Examenul ecografic este de valoare și poate diferenția o tumoră benignă de una malignă. Tumorile maligne sunt în general multiloculate, hiperecogenice, mari, cu septuri groase și papile intratumorale. Ascita poate fi vizualizată cu ușurință.

4. Tomografia computerizată evidențiază metastazele hepatice, epiloice și retroperitoneale. De asemenea, evidențiază și tumora pelvină, precum și mărirea de volum a ganglionilor retroperitoneali.

5. Rezonanța magnetică nucleară deschide perspective în diagnosticul precoce al cancerului de ovar.

6. Laparoscopia are valoare în diagnosticul precoce și în evaluarea unor tratamente chimioterapice, iar în ultima vreme se folosește pentru biopsierea ganglionilor periaortici.

7. Laparotomia exploratorie rezolvă incertitudinile de diagnostic, permite inspectarea tumorii, prelevarea și examenul extemporaneu al leziunilor primare și al metastazelor, aprecierea extensiei tumorale, stadializarea corectă a cazului, precum și rezolvarea chirurgicală a tumorii și a unor metastaze. Laparotomiile second-look permit evaluarea dinamică a unei terapii și confirmă vindecarea sau progresiunea bolii.

Există mai multe tipuri histologice de tumori epiteliale, fiecare tip având un model histologic care reproduce caracteristicile celulare ale mucoasei de la un anumit nivel al tractului genital.

Clasificarea OMS a tumorilor epiteliale ovariene:

Tip histologic	Tip celular
Seros	Endosalpingeal
Mucinos	Endocervical
Endometrioid	Endometrial
Cu celule clare (mezonefroid)	Müllerian
Brenner	Tranzițional
Mixte	Mixt
Nediferențiate	Anaplastic
Neclasificate	Mezoteliom

Pe baza caracteristicilor histologice și citologice și a comportamentului clinic, fiecare tip de tumoră poate fi benignă, borderline și malign.

Tumorile borderline sunt tumori cu potențial malign scăzut. Leziunile tind să rămână localizate la ovar o perioadă îndelungată și au un prognostic bun. Metastazele sunt rare. Criteriile de diagnostic pentru tumorile borderline sunt histologice:

- proliferare epitelială cu formare de papile și pseudostratificare;
- atipii nucleare și activitate mitotică crescută;
- absența invaziei stromale.

75% dintre carcinoame sunt seroase, 20% sunt mucinoase, 2% endometrioid, carcinoamele cu celule clare, nediferențiate, și tumorile Brenner maligne reprezentând fiecare sub 1% din totalul tumorilor maligne epiteliale.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al cancerului de ovar trebuie făcut cu:

a) formațiunile extragenitale – cancerul de sigmoid, diverticulita sigmoidiană, cancerul cecal, abcesul periapendicular, chistul de epilon, rinichiul ectopic pelvin, tumora vezicală, tumorile retroperitoneale (fibroame, sarcoame, limfoame, chisturi dermoide etc.);

b) formațiunile de origine genitală extraovariene – uterul gravid, uterul bicorn unicor, sarcina molară (prin prezența chisturilor luteinice multiple), fibromul uterin pediculat sau intraligamentar etc.;

c) formațiunile anexiale neovariene – cancerul tubar, anexitele tumorale cronice, abcesul tuboovarian, hematocelul pelvin, chistul paraovarian;

d) formațiunile ovariene netumorale – chisturile funcționale (chist folicular, chist luteinic), endometrioza ovariană;

e) tumora ovariană benignă – în general, tumorile care cresc rapid au consistență fermă sau inegală, contur neregulat, sunt fixe sau devin imobile de la un examen la altul și sunt sugestive pentru malignitate.

Evoluția naturală a cancerului ovarian

1. Relația dintre tumorile ovariene benigne, de graniță și maligne

Fiecărui tip histologic de cancer epitelial îi corespunde un tip histologic benign și unul de graniță. Cancerul ovarian are o evoluție bifazică, în sprijinul acestei idei venind observații clinice care arată existența unor tumori ovariene mobile, cu creștere lentă de ani de zile, care brusc încep să se dezvolte rapid, devin mai ferme, își pierd mobilitatea și se însoțesc de ascită; de asemenea, se constată în masa aceleiași tumori aspectele histologice benign, borderline și malign. Au fost efectuate evaluări statistice privind frecvența și durata transformării unei tumori epiteliale benigne într-una malignă. Tumorile epiteliale seroase au un potențial de malignizare de 45-60%, cele mucinoase de 8-12%, cele endometrioid de 6-12%, tumorile Brenner de 5%, iar tumorile cu celule clare sunt cel mai adesea maligne de la început.

Intervalul de malignizare este greu de apreciat și adeseori imprezibil: poate fi foarte scurt (tumora anaplastică), dar și foarte lung (ani sau chiar zeci de ani).

2. Căile de diseminare ale cancerului ovarian

• **Însămânțarea peritoneală directă** este calea principală de diseminare a cancerului ovarian prin penetrarea capsulei tumorale și implantarea celulelor tumorale pe suprafața peritoneului. Celulele tumorale tind să urmeze circulația lichidului peritoneal, care se mișcă cu mișcările respiratorii din pelvis, prin spațiul parietocolic (mai ales cel drept), de-a lungul intestinului și mezenterului, spre hemidiafragmul drept. De aceea, metastazele sunt mai frecvente în fundul de sac posterior, spațiile parietocolice, hemidiafragmul drept, capsula hepatică, suprafața peritoneală a intestinelor și mezenterului, marele epiploon. Tumora invadează rar lumenul intestinal, dar determină aglutinarea progresivă a intestinului, ducând la ocluzie intestinală.

Ascita însoțește deseori metastazele peritoneale. Mecanismul de formare al ascitei nu este pe deplin cunoscut. Se pare că se datorează blocării căilor limfatice subdiafragmatice de emboli tumorali, urmate de întreruperea circulației limfatice peritoneale.

• **Calea limfatică** – principalele căi de diseminare limfatică sunt:
– calea limfaticelor lomboovariene care drenează limfa în ganglionii aorticocavi;

– calea limfatică directă cuprinde limfaticile mezoului ovarian la ganglionii iliaci și o cale accesorie anastomotică cu a ligamentului rotund către ganglionii inghinali;

– calea transdiafragmatică – limfa peritoneală trece din limfaticile subperitoneale diafragmatice transdiafragmatic în rețeaua supra-diafragmatică și de aici în ganglionii retrosternali și mediastinali. De aici trece în canalul toracic drept și în final se varsă în vena subclavie dreaptă și ganglionii supraclaviculari.

• *Calea hematogenă* este rară în cancerul ovarian epitelial. Este comună în tumorile cu celule germinale și în sarcoamele ovariene. Cele mai frecvente metastaze produse pe cale sangvină sunt cele intrahepatice, pulmonare și cerebrale.

În concluzie, cancerul de ovar își începe evoluția ca o tumoră genitală cu evoluție uni- sau bifazică, devine curând o boală a peritoneului și deseori duce la moartea bolnavei, prin complicații digestive generate de tumoră și ascită, precum și prin leziunile postterapeutice chirurgicale și iradiante, cel mai adesea prin ocluzii intestinale.

Stadializare

Clasificarea stadială a cancerului de ovar propusă de FIGO se bazează pe datele obținute la examenul clinic și la explorarea chirurgicală. O evaluarea preoperatorie trebuie să excludă prezența metastazelor extraperitoneale. Stadializarea chirurgicală trebuie să fie foarte exactă, deoarece tratamentul este determinat de stadiul bolii. Sunt luate în considerare testele citologice din lichidul peritoneal, caracteristicile histologice și biopsiile prelevate mai ales din afara micului bazin.

Stadiul I	tumora limitată la ovare;
Stadiul Ia	tumora limitată la un ovar; fără ascită; fără tumora pe suprafață externă; capsula intactă;
Stadiul Ib	tumora limitată la ambele ovare; fără ascită; fără tumora pe suprafața externă; capsula intactă;
Stadiul Ic	tumora de tip Ia sau Ib, dar cu tumora pe suprafața unuia sau ambelor ovare; sau cu capsula ruptă, sau cu ascită care conține celule maligne; sau cu citologie pozitivă la spălarea cavității peritoneale;
Stadiul II	tumora ovariană cu extensie pelvină;
Stadiul IIa	extensie sau/și metastaze pe uter sau/și pe trompă;
Stadiul IIb	extensie la alte țesuturi pelvine;
Stadiul IIc	tumora să fie în stadiul IIa sau IIb, dar cu țesut tumoral pe suprafața unuia sau ambelor ovare; sau cu capsula ruptă; sau cu ascită care conține celule maligne; sau cu lavaj peritoneal pozitiv;
Stadiul III	tumora interesând unul sau ambele ovare cu implantate peritoneale în afara pelvisului și/sau ganglioni pozitivi retroperitoneali sau inghinali; metastazele superficiale hepatice sunt incluse în stadiul III. Tumora este aparent limitată la micul bazin, dar are extensie malignă verificată histologic la intestinul subțire sau la epiploon;
Stadiul IIIa	tumora limitată clinic la micul bazin cu ganglioni negativi, dar cu însămănări dovedite histologic pe suprafețele peritoneale abdominale;
Stadiul IIIb	tumora a unuia sau ambelor ovare, cu implantate pe suprafețele abdominale peritoneale sub 2 cm; ganglioni negativi;
Stadiul IIIc	implantate abdominale peste 2 cm diametru și/sau ganglioni pozitivi inghinali sau retroperitoneali;
Stadiul IV	tumora care interesează unul sau ambele ovare cu metastaze la distanță. Dacă este prezent exsudatul pleural, trebuie să obținem un test citologic pozitiv pentru a include cazul în stadiul IV; metastazele parenchimatose hepatice includ cazul în stadiul IV.

Tratament

A. Stadiile Ia și Ib (gradul 1 de diferențiere)

Tratamentul primar este chirurgical și constă în histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și stadializare chirurgicală, fără tratament suplimentar chimic sau radioterapic.

La femeile care își mai doresc copii se poate face ovariectomie unilaterală, cu monitorizarea atentă a bolnavei prin examen ginecologic periodic și determinarea antigenului CA-125 și prin completarea intervenției (histerectomie totală cu anexectomie contralaterală) după realizarea numărului de copii doriți.

B. Stadiile Ia și Ib (gradul 2 și 3) și stadiul Ic

Tratamentului chirurgical (histerectomie totală cu anexectomie bilaterală) i se adaugă un tratament adițional care constă fie în chimioterapie, fie în radioterapie.

1. Chimioterapie

Ca monochimioterapie poate fi utilizat Melphalan – per os 5 zile consecutiv, repetat la 28 de zile. Principalul avantaj îl constituie ușurința administrării, dar 10% dintre pacientele care primesc mai mult de 12 cicluri de agenți alchilanți vor dezvolta leucemie acută nonlimfocitară în următorii 5–10 ani. De aceea, Melphalanul nu trebuie administrat mai mult de 6 cicluri.

Alte chimioterapice care pot fi utilizate ca agenți unici sunt: Cisplatinul (cu rezultate excelente), Carboplatinul și Paclitaxelul (taxol).

Polichimioterapia se pare că are rezultate mai bune decât monochimioterapia. Pot fi utilizate regimuri care au în compoziția lor cisplatinul (ex. Cisplatin + Ciclofosfamida ± Doxorubicina).

2. Radioterapie

Există două modalități: iradierea prin radiocoloizi intraperitoneali (P32) și iradierea externă a întregului abdomen.

C. Stadiile II, III și IV

Tratamentul stadiilor avansate de cancer ovarian epitelial este aproape același, în funcție de starea generală a bolnavei, ca și de extensia bolii în momentul inițierii tratamentului.

Tratamentul primar este chirurgical, la care se adaugă chimioterapie sau radioterapie. Există și încercări mai noi de imunoterapie și hormonoterapie.

1. *Chirurgia citoreducțională primară* – are drept scop excizarea a cât mai mult din tumoră (primară și metastaze). De obicei, include histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și rezecția metastazelor de pe suprafața peritoneului și intestinului.

Dacă rezecția metastazelor nu este posibilă în totalitate, atunci se urmărește reducerea masei tumorale până la un status optim – sub 5 mm,

deoarece cu cât tumora reziduală este mai mică cu atât ea este mai sensibilă la terapia adjuvantă și șansele de supraviețuire sunt mai mari.

Citoreducția optimă este greu de realizat în cazul prezenței metastazelor pe cupola diafragmatică, în parenchimul hepatic sau de-a lungul bazei mezenterului. Capacitatea chirurgicală citoreducțională de a influența supraviețuirea este limitată de extensia metastazelor înainte de citoreducție, probabil prin prezența clonelor celulare fenotipic rezistente în tumorile mari.

Rezultatele citoreducției primare sunt: citoreducția tumorală primară crește supraviețuirea, rezecția intestinală nu crește morbiditatea și limfadenectomia pelvină la pacientele aflate în stadiul III crește supraviețuirea.

2. Chimioterapia sistemică este un tratament standard pentru cancerul ovarian epitelial metastatic.

a) Monochimioterapia – este rezervată acelor paciente a căror stare generală nu permite utilizarea unei terapii mai toxice. Se folosesc Cisplatinul, Carboplatinul, Paclitaxelul, Ciclofosfamida, Doxorubicina, 5-FU.

La pacientele în vârstă, cu stare generală proastă, sau la pacientele care refuză chimioterapia i.v. se utilizează un singur agent chimioterapeutic per os, și anume: Melphalan 0,2 mg/kg/zi, 5 zile, repetat la 28 de zile.

b) Polichimioterapia

Se folosesc diferite regimuri:

- Cisplatin și Paclitaxel 3 săptămâni;
- Carboplatin și Paclitaxel 3 săptămâni;
- Cisplatin și Ciclofosfamida 3 săptămâni;
- Cisplatin, Doxorubicina și Ciclofosfamida 3-4 săptămâni.

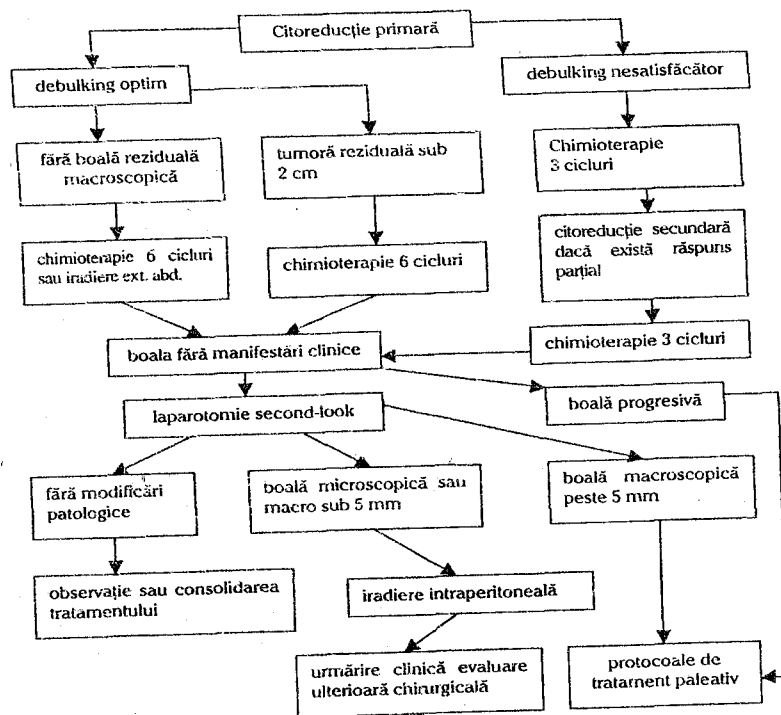
Polichimioterapia este superioară monochimioterapiei, deoarece rata răspunsului și supraviețuirea sunt mai mari.

Cisplatinul este unul dintre cei mai activi agenți împotriva cancerului ovarian epitelial, regimurile care conțin cisplatin fiind mult mai eficiente decât alte regimuri. Acesta are o mare neuro-, nefro- și ototoxicitate; nici efectele adverse digestive (grețuri, vărsături) nu sunt de neglijat. Cisplatinul administrat intraperitoneal crește durata vieții și scade neuro- și ototoxicitatea.

Carboplatinul este mai puțin toxic decât Cisplatinul, dar el este rezervat pacientelor peste 65 de ani sau cu diabet zaharat. În celelalte cazuri este mai bine de folosit Cisplatinul la bolnavele cu boală suboptimală, bineînțeles dacă acesta nu este proscris din cauza compromiterii funcției renale sau neurologice.

Paclitaxelul este cel mai activ agent pentru cancerul ovarian. Doxorubicina este bine să nu fie folosită, din cauza cardiotoxicității acesteia.

În concluzie, cel mai bun regim este acela care cuprinde Cisplatin și Paclitaxel. În cazul în care toxicitatea Cisplatinului îl face indezirabil, se folosesc Carboplatin și Paclitaxel.



Toate aceste chimioterapice au o toxicitate medulară importantă; de aceea, se pot administra concomitent și 250 mcg/m² de G-CSF s.c. în zilele 1-10.

C. Radioterapia

O alternativă la polichimioterapia pentru pacientele cu cancer ovarian metastatic este iradierea externă a întregului abdomen. Aceasta pare să fie utilă la pacientele cu boală metastatică microscopică sau complet rezecată. Radioterapia nu este indicată la pacientele cu boală reziduală macroscopică și nici după chimioterapie la pacientele cu rezecție optimală.

D. Imunoterapia

Utilizarea α și γ interferonului, a citokinelor și a interleukinei-2 se află încă în studiu și reprezintă o terapie de viitor.

E. Hormonoterapia

Nu există nici o dovadă că hormonoterapia singură ar fi un tratament primar potrivit pentru cancerul de ovar. S-au administrat produși progestageni în tratamentul carcinoamelor endometrioidede bine diferențiate.

Se studiază astăzi utilizarea tamoxifenului în combinație cu polichimioterapia.

Monitorizarea tratamentului

După tratamentul primar, de foarte multe ori nu mai există nici o evidență clinică a afecțiunii. Metodele radiologice și markerii tumorali nu sunt suficient de sensibili pentru monitorizare, de aceea de cele mai multe ori este necesară o laparotomie second-look.

A. Markerii tumorali

Antigenul CA-125 este crescut în 80% dintre cazurile de cancer epitelial, mai ales în tumorile nemucinoase. Nivelul plasmatic scade după intervenția chirurgicală și 1-2 cicluri de chimioterapie în cazul răspunsului favorabil. Niveluri mai mari de 35 U/ml se corelează cu o boală macroscopică la laparotomie, în timp ce valori sub 35 U/ml nu exclud boala subclinică.

Bolnavele care au niveluri persistente pozitive ale antigenului CA-125 după 3 cicluri de citostatice prezintă rezistență la tratament. Creșterea nivelurilor Ag CA-125 după tratament semnifică eșecul acestuia.

B. Testele radiologice – nu au valoare în monitorizarea tratamentului în cazul bolii subclinice. Pot identifica ascita, metastazele hepatice sau invazia intestinală.

C. Laparotomia second-look – se efectuează la o pacientă fără boală clinică după chimioterapie, pentru a determina răspunsul la tratament. Cuprinde:

– recoltarea de lichid (dacă există sau prin lavaj peritoneal, dacă nu există) pentru etiologie;

– biopsii peritoneale multiple, în special din aria în care a existat tumora, din orice aderență sau suprafață neregulată;

– biopsii din pereții pelvisului, din fundurile de sac ale pelvisului, din peritoneul vezical, spații parietocolice, epiplon rezidual, diafragm.

La pacientele la care nu s-a făcut limfadenectomie se poate practica disecția ganglionilor pelvini și paraaortici.

La pacientele la care se găsește tumora reziduală se face rezecție tumorală secundară.

Rezultatele laparotomiei second-look se corelează cu supraviețuirea. Lipsa bolii macro- și microscopice semnifică o supraviețuire mai îndelungată.

D. Laparoscopia second-look este mai puțin invazivă, dar vizibilitatea poate fi redusă de aderențe. Se poate face și limfadenectomie per laparoscopică. Se asociază cu o rată de 35% rezultate fals-negative. Mai poate fi

utilizată pentru completarea stadializării la paciente cu laparotomie la care nu s-a făcut stadializare completă și pentru evaluarea răspunsului la tratamentul de linie a doua.

Tratamentul de a doua linie

A. Citoreducția secundară se efectuează la pacientele cu tumori pelvine sau abdominale persistente sau recurențe după tratamentul primar, la care rezecția secundară are șanse mari să le prelungească viața sau să le amelioreze simptomele. Scopul reducăției tumorale secundare este de a îndepărta tumorile reziduale dacă este posibil sau de a le reduce sub 5 mm.

B. Chimioterapia second-line se utilizează atunci când se descoperă boala persistentă la laparotomia second-look sau în cazul unei boli progresive în timpul terapiei primare. Rata răspunsului este de 10-30%.

Se administrează Cisplatin în doze mari la pacientele la care tratamentul cu agenți alchilanți sau cu doze mici de Carboplatin a eșuat. La pacientele tratate anterior cu Cisplatin se pot folosi Carboplatin (răspuns în 20-30% dintre cazuri), Paclitaxel (20-36% răspuns) sau Hexametilmelamina (15% răspuns).

La pacientele cu boală reziduală minimă (sub 5 mm) sau cu boală microscopică pot fi utilizate chimioterapia intraperitoneală sau imunoterapia.

C. Terapia intraperitoneală este utilă în cazul bolii intraperitoneale persistente minime. Cel mai activ agent intraperitoneal este Cisplatinul. Mai pot fi utilizate: 5-FU, citozin-arabinozid, etoposid, mitoxantrone. Răspunsul este complet în cazul bolii reziduale minime.

Mai pot fi utilizați interferonul intraperitoneal, factorul de necroză tumoral și interleukina-2. Administrarea combinată a Cisplatinului și α -interferonului intraperitoneal are o rată mai bună de răspuns decât administrarea fiecăruia singur. Terapia intraperitoneală nu este recomandată în cazul aderențelor intraperitoneale extinse și în cazul bolii extraperitoneale.

D. Iradierea abdominală externă este utilă doar în cazul unor bolnave cu boală microscopică.

E. Tratamente experimentale

• Transplantul de măduvă autologă, pentru a putea administra citostatice în doze mari. S-a încercat administrarea Cisplatinului în doze de 2 mg/m² sau a Melfalanului în doză mare, însoțită de transplant de măduvă, cu rezultate bune.

• Transplantul de celulă stem periferică.

Prognostic

- Factorii de prognostic cei mai importanți sunt:

1. Stadiul bolii la inițierea tratamentului:

Supraviețuirea la 5 ani este de 90% pentru pacientele cu stadiul I de boală, între 40 și 60% pentru stadiul II, 15% pentru stadiul III și sub 5% pentru stadiul IV.

2. Gradingul histologic:

Cele mai multe studii arată clar faptul că pacientele cu tumori slab diferențiate au un prognostic mai prost decât cele cu tumori bine diferențiate.

Deși semnificația prognostică a gradingului tumoral este bine stabilită în cazul tumorilor seroase, pentru celelalte tipuri histologice este mai puțin clar.

3. Tumora reziduală:

Studiile lui Wharon și Griffiths au stabilit că pacientele cu boală reziduală minimă au un prognostic mai bun decât cele cu tumori mari reziduale.

4. Alți factori:

– conținutul de ADN – bolnavele cu tumori aneuploide au un prognostic mai prost decât cele cu tumori diploide;

– vârsta în momentul diagnosticului – supraviețuirea la 5 ani este mai mare în cazul femeilor sub 65 de ani, dar acest lucru poate să fie corelat și cu faptul că femeile mai tinere au o incidență mai mare a tumorilor cu malignitate redusă;

– tipul histologic – are o influență minimă asupra prognosticului;

– amplificarea oncogenică – pacientele cu o singură copie a oncogenei HER-2/neu au o supraviețuire mai lungă decât pacientele cu mai mult de 5 copii ale oncogenei HER-2/neu.

CANCERUL OVARIAN NEEPITELIAL

În comparație cu cancerul ovarian epitelial, tumorile ovariene neepiteliale sunt rare, reprezentând cam 10% dintre cancerurile ovariene. Cancerul ovarian neepitelial cuprinde tumorile cu origine în celulele germinale, tumorile stromale derivate din cordoanele sexuale, metastaze ovariene ale unor carcinoame cu altă localizare și o varietate de tumori foarte rare (ex. sarcoame, tumori cu celule lipoidice etc.).

Tumorile germinale

Derivă din celulele germinale primordiale și pot apărea și în zone extragonadale, prin migrarea celulelor generative din partea caudală a diverticulului alantoidian de-a lungul mezenterului dorsal înainte de încorporarea lor în cordoane sexuale.

Clasificare

După caracterele histologice, tumorile germinale pot fi:

1. Disgerminom;
2. Teratom:
 - A. Imatur;
 - B. Matur:
 - a) solid;
 - b) chistic;
 - chist dermoid;
 - chist dermoid malignizat.
 - C. Monodermal și înalt specializat:
 - a) struma ovarii;
 - b) carcinoid;
 - c) struma ovarii și carcinoid;
 - d) altele.
3. Tumora sinusului endodermal;
4. Carcinom embrionar;
5. Poliembrioma;
6. Coriocarcinom;
7. Forme mixte.

3% dintre aceste tumori sunt maligne și reprezintă 5% dintre cancerurile ovariene. Apar mai frecvent la tinere sub 20 de ani. Aceste tumori au creștere foarte rapidă, manifestându-se adesea prin durere. Palparea unei mase anexiale peste 2 cm la o fetiță prepubertară necesită explorarea chirurgicală. Unele dintre aceste tumori secretă α -fetoproteina sau hCG și acestea pot fi utile în diagnosticul pozitiv sau pentru monitorizarea tratamentului. De asemenea, este necesară și determinarea cariotipului, multe dintre aceste tumori apărând în disgenезii gonadice.

Disgerminomul

Este cea mai frecventă tumoră germinală. 75% dintre aceste tumori apar între 10 și 30 de ani, reprezentând 20–30% dintre cancerurile ovariene asociate sarcinii. Sunt tumori relativ mari, de 5–15 cm diametru, cu capsula ușor boselată, cu consistență spongioasă și culoare gri maronie.

Ocazional, aceste tumori pot conține celule gigante sincitiotrofoblastice și pot fi asociate cu pubertatea precoce sau virilizare. Pot coexista cu teratomul imatur, coriocarcinomul sau cu tumora sinusului endodermal. 5% dintre disgerminoame apar la femei cu gonade anormale (disgenезie gonadală pură, disgenезie gonadală mixtă sau sindrom de testicul feminizant) de aceea trebuie determinat cariotipul.

În momentul diagnosticului 75% sunt în stadiul I. Este singura tumoră germinală cu o rată mai mare a bilateralității (10–15%).

Tumora metastazează frecvent pe cale limfatică, dar poate disemina și hematogen sau prin extensie directă. Metastazele osoase sunt destul de

frecvente, mai ales la nivelul vertebrelor inferioare. Poate metastaza în ficat, plămân sau creier, mai frecvent la pacientele cu boală cu evoluție îndelungată sau recurentă.

Tratamentul este în esență chirurgical, cu chimio- sau radioterapie adjuvantă la pacientele cu boală metastatică. Deoarece boala afectează fete tinere, o atenție deosebită trebuie acordată prezervării fertilității. Ovarectomia unilaterală poate fi făcută și în condițiile prezenței metastazelor (dacă se dorește prezervarea fertilității), tumora fiind foarte sensibilă la chimioterapie. La pacientele cu cromozom Y trebuie făcută anexectomie bilaterală (din cauza posibilității malignizării gonadelor) și se lasă uterul pe loc pentru un posibil embriotransfer. La pacientele care nu doresc prezervarea fertilității se face histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. Disgermiinoamele sunt foarte sensibile la radioterapie, dar prin aceasta se pierde fertilitatea și de aceea iradierea se indică rar ca tratament de primă linie. Chimioterapia este indicată în cazul germinoamelor metastazante, aceasta prezervând fertilitatea. Se preferă polichimioterapia cu regimuri care au în componentă și Cisplatin.

În cazul apariției acestor tumori în sarcină, în stadiul Ia se rezecă tumora intactă și se continuă sarcina. În stadiile mai avansate continuarea sarcinii se face în funcție de vârsta ei în momentul diagnosticului, cu mențiunea că polichimioterapia poate fi administrată în trimestrele II și III de sarcină fără efecte asupra fătului.

Prognosticul acestor tumori este bun, supraviețuirea la 5 ani fiind de peste 95% în stadiul Ia, iar pentru stadiile mai avansate vindecarea este de 85–90% cu folosirea polichimioterapiei (regimul BEP – Bleomicină, Etoposid, Cisplatin).

Teratomul imatur

Teratomul imatur reprezintă sub 1% dintre cancerile de ovar, fiind însă a doua tumoră malignă ca frecvență dintre tumorile cu celule germinale. Reprezintă 10–20% dintre cancerile ovariene la femeii sub 20 de ani; apare rar la femeii în postmenopauză.

Teratomul imatur este constituit din elemente embrionare și țesuturi neurale. În funcție de celulele neurale imature conținute prezintă 3 grade de diferențiere, prognosticul fiind cu atât mai prost cu cât gradul este mai mare.

Diagnosticul este identic cu al celorlalte tumori cu celule germinale. Rar secretă hormoni steroizi, iar markerii tumorali sunt negativi, cu excepția tumorilor mixte.

Tratamentul este chirurgical și constă în ovarectomie unilaterală și stadializare chirurgicală la femeii tinere, care își doresc copii, cu leziune limitată aparent la un ovar. La femeii în postmenopauză se practică histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. În stadiul Ia, gradul I de diferențiere nu este nevoie de chimioterapie adjuvantă. În stadiul Ia, gradul 2 și 3, precum și în stadiile mai avansate este necesară și chimioterapia. Cel mai bun

este regimul BEP (Bleomicină, Etoposid, Cisplatin). Iradierea este indicată doar la pacientele cu boală persistentă după chimioterapie.

Tumora sinusului endodermal

Tumora sinusului endodermal este carcinomul diverticulului alantoidian. Vârsta medie de apariție este de 16–18 ani, o treime dintre paciente fiind prepubertare. Tumora este unilaterală în 100% dintre cazuri și de aceea biopsierea ovarului contralateral nu este necesară. Se asociază frecvent cu disgenezii gonadice și, de aceea, este necesară determinarea preoperatorie a cariotipului. Tumora are drept caracteristică microscopică sinusul endodermal sau corpul Schiller–Duval; se asociază cu disgerminomul și secretă α -fetoproteina, care este utilizată pentru monitorizarea răspunsului la tratament și foarte rar α -1 antitripsina.

Tratamentul este chirurgical, urmat de chimioterapie în toate cazurile, indiferent de stadiu. Valoarea laparotomiei second-look nu a fost stabilită, nu este recomandată la pacientele în stadiul I și la cele la care nivelul α -fetoproteinei a revenit la normal după tratament.

Carcinomul embrionar

Carcinomul embrionar se diferențiază de coriocarcinom prin absența celulelor sincitiotrofoblastice și citotrofoblastice. Vârsta de apariție este între 4 și 28 de ani. Tumora poate secreta estrogeni și se manifestă cu pseudopubertate precoce sau cu sângerări neregulate. În 2/3 dintre cazuri tumora este unilaterală, are dimensiuni mari și secretă frecvent α -fetoproteina și hCG.

Tratamentul este chirurgical și constă în ovarectomie unilaterală urmat de chimioterapie (regimul BEP). Iradierea nu are nici o valoare ca terapie primară.

Coriocarcinomul

Coriocarcinomul negestațional este extrem de rar; se manifestă la fel ca și coriocarcinomul gestațional. Vârsta de apariție este sub 20 de ani. Tumora secretă HCG și are un prognostic prost, multe paciente având deja metastaze în momentul diagnosticului. Tratamentul constă în chimioterapie. Cele mai folosite regimuri sunt: MAC (Metotrexat, Actinomicina D și Ciclofosfamida) și BEP.

Poliembrioma

Această tumoră este alcătuită din corpi embrioizi, structura sa amintind de cea a unui embrion în stadiul inițial de diferențiere. Tumora apare la fetițe cu semne de pseudopubertate și niveluri crescute de α -fetoproteina și HCG.

Tumori mixte

Tumorile mixte sunt alcătuite din două sau mai multe elemente celulare descrise mai sus. Cel mai frecvent, ele sunt alcătuite din: disgermi-

nom – 80%, tumora sinusului endodermal – 70%, teratom imatur – 53%, coriocarcinom – 20% și carcinom embrionar – 16%. Aceste tumori pot secreta sau nu α -fetoproteina și/sau hCG, în funcție de conținutul celular. Tratamentul constă în polichimioterapie, regimul BEP fiind cel mai folosit. Markerii se pot nega în cursul tratamentului, dar acest lucru semnifică doar regresia anumitor tipuri celulare. De aceea, se indică laparotomia second-look pentru a vedea rezultatele chimioterapiei, la paciențele cu boală macroscopică la inițierea tratamentului.

Cel mai important factor de prognostic îl reprezintă mărimea tumorii primare, pentru stadiul Ia și tumora sub 10 cm, supraviețuirea este de 100%. Tumorile care au în compoziție sub o treime de coriocarcinom, tumoră sinus endodermal sau teratom imatur de gradul 3 au un prognostic excelent.

Tumori stromale derivate din cordoanele sexuale

Reprezintă 5–8% dintre cancerile ovariene și sunt tumori alcătuite din elemente variate, inclusiv celule „feminine“ (celule granuloase și tecale) și celule „masculine“ (celule Sertoli și Leydig), precum și din celule morfologic indiferente.

Clasificare:

1. Tumori cu celule granuloase și tecale:
 - A. Tumori cu celule granuloase;
 - B. Tumori din grupul tecom-fibrom:
 - a) tecomul;
 - b) fibromul;
 - c) neclasificate.
2. Androblastoame; tumori cu celule Sertoli–Leydig:
 - A. Bine diferențiate:
 - a) tumori cu celule Sertoli;
 - b) tumori cu celule Sertoli–Leydig;
 - c) tumori cu celule Leydig;
 - d) tumora cu celule hilare.
 - B. Moderat diferențiate;
 - C. Slab diferențiate (sarcomatoide);
 - D. Cu elemente heterogene;
3. Ginandroblastoame;
4. Neclasificate.

Tumori cu celule granuloase tecale

Tumorile cu celule granuloase tecale sunt tumori cu malignitate redusă. Rareori tecomul și fibromul au semne morfologice de malignitate și atunci ne referim la fibrosarcom.

Tumorile cu celule granuloase secretă estrogeni și se întâlnesc la toate vârstele. În 2% dintre cazuri sunt bilaterale, au dimensiuni cuprinse de la

câțiva milimetri până la 20 cm, au suprafața netedă, lobulată, iar porțiunea solidă a tumorii este granulată, frecvent trabeculată și de culoare galbenă sau gri-gălbuie.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu metastazele carcinomatoase, tumorile teratoide sau cu tumorile mezoteliale slab diferențiate. Există mai multe modele histologice de tumori cu celule granuloase: foliculoid, difuz, cilindroid, pseudoadenomatos și mixt.

La copii și adolescente tumorile granuloase sunt frecvent chistice, conținând celule luteinizate și sunt asociate cu pubertatea precoce din cauza secreției de estrogeni. În cazul femeilor de vârstă reproductivă, tumorile se manifestă prin sângerări neregulate sau amenoree secundară; hiperplazia de endometru este frecvent întâlnită (25–50% dintre cazuri). La femei aflate în postmenopauză se manifestă prin sângerări uterine anormale, secreția de estrogeni fiind suficientă pentru a putea determina un cancer de endometru, această asociere fiind întâlnită în 5% dintre cazuri. Celelalte simptome sunt nespecifice, identice cu cele ale altor canceri ovariene.

Tumorile sunt, de obicei, în stadiul I în momentul diagnosticului, însă pot reapărea în următorii 5–30 de ani. Tumorile diseminează hematogen, fiind întâlnite metastaze în plămâni, ficat, creier. Dacă recidivează au o evoluție foarte rapidă. Unele tumori granuloase secretă inhibina, a cărei determinare poate fi folosită ca marker de diagnostic.

Tratamentul depinde de vârsta bolnavei și de extensia bolii. La paciențele tinere, aflate în stadiul Ia, se practică anexectomia unilaterală și stadializarea chirurgicală (inclusiv biopsia ovarului contralateral dacă acesta este mai mare). La femei în premenopauză se practică histerectomia totală cu anexectomia bilaterală. Radioterapia se aplică recidivelor pelvine, ca tratament paliativ. Chimioterapia nu previne apariția recidivelor. Se folosește fie sub forma de monochimioterapie, fie ca polichimioterapie (cu același efect) la tratamentul recidivelor sau metastazelor, fără însă a avea o eficiență deosebită.

Tumorile cu celule granuloase au o evoluție naturală prelungită și o tendință tardivă de recidivă, supraviețuirea la 10 ani fiind de 90%, iar la 20 de ani de 75%. Tumorile slab diferențiate, precum și cele aneuploide au un prognostic mai prost.

Tumori Sertoli–Leydig

Tumorile Sertoli–Leydig apar mai frecvent în decadele a treia și a patra de viață, 75% fiind întâlnite la femei sub 40 de ani. Sunt tumori foarte rare, ele reprezentând 0,2% dintre cancerile de ovar. Au malignitate redusă, deși uneori varietățile prost diferențiate pot fi foarte agresive. Aceste tumori secretă androgeni și, de aceea, ele se manifestă prin virilizare în 70–85% dintre cazuri, oligomenoree până la amenoree, atrofia sânilor, acnee, hirsutism, hipertrofia clitorisului, îngroșarea vocii, niveluri plasmatice crescute ale testosteronului și androstendionului. Nivelul plasmatic al

dehidroepiandrosteronsulfatului este normal sau ușor crescut. Rareori, aceste tumori se asociază cu manifestări de estrogenizare: precocitate izosexuală, sângerări neregulate etc.

Tratamentul este chirurgical și constă în anexectomie unilaterală și evaluarea ovarului contralateral la pacientele aflate la vârsta reproductivă și histerectomie totală cu anexectomie bilaterală la pacientele mai în vârstă. Nu există suficiente date pentru a aprecia eficacitatea chimio- și radio-terapiei. S-au obținut unele rezultate cu iradiere pelvină sau cu polichimio-terapie (regimul VAC) la bolnave cu boală metastatică. Supraviețuirea la 5 ani este de 70–90%, recurențele după acest interval de timp fiind rare.

Cancere ovariene rare

Există unele varietăți de tumori ovariene maligne care împreună constituie 0,1% dintre cancerurile ovariene. Două dintre acestea sunt tumorile lipidice și sarcoamele primitive ovariene.

Tumorile lipidice

Tumorile lipidice se crede că apar din resturile de corticală adrenală care rămân în vecinătatea ovarului. Rareori aceste tumori sunt bilaterale și majoritatea se asociază cu virilizarea și ocazional cu obezitate, hipertensiune arterială și intoleranța la glucoză, reflectând secreția de glucocorticoizi. Există cazuri în care tumora secretă estrogeni și se manifestă prin precocitate izosexuală. Majoritatea tumorilor sunt benigne sau cu malignitate redusă; 20% dintre tumorile peste 8 cm dezvoltă metastaze, mai frecvent în cavitatea peritoneală și mai rar la distanță. Tratamentul primar constă în extirparea chirurgicală a tumorii. Nu există date care să arate eficiența radio- sau a chimioterapiei.

Sarcoamele ovariene

În 80% dintre cazuri acestea apar la femei în postmenopauză și se manifestă la fel ca și celelalte canceruri ovariene. Sunt tumori foarte agresive, care dau rapid metastaze. Nu există un tratament eficient pentru sarcoamele ovariene, cele mai multe bolnave murind în 2 ani. Se pare că doxorubicina ± ciclofosfamida ar produce uneori un răspuns parțial.

Cancere ovariene metastatice

Metastazele ovariene ale altor canceruri (ginecologice sau nu) reprezintă 5–6% dintre totalul tumorilor ovariene. Cel mai frecvent metastazează la nivelul ovarului cancerurile de la nivelul tractului genital (cancerul tubar, adenocarcinomul de endometru, cancerul de col – foarte rar), de la nivelul sânului și de la nivelul tractului gastrointestinal (cel mai adesea având aspectul de tumori Krukenberg). Tumorile ovariene apar prin extensia directă de la un alt organ pelvin, prin invazie hematogenă sau limfatică sau prin diseminare transcelomică.

Afectarea ovarului în cadrul unui limfom sau leucemie nu este frecventă; când este afectat ovarul leziunea este de obicei bilaterală, iar boala este în stadii avansate. Cel mai frecvent este afectat ovarul în cazul limfomului Burkitt, în alte tipuri de limfoame afectarea ovarului fiind rară, ca și infiltrația leucemică a acestuia. Tratamentul este cel al limfomului sau al leucemiei, deși îndepărtarea unei tumori ovariene mari poate îmbunătăți viața pacientei și poate facilita răspunsul la radio- sau la chimioterapie.

CANCERUL TROMPEI

Etiologie

Cancerul primar al trompei este o tumoră malignă rară, ce are ca punct de plecare mucoasa tubară. Este cea mai rară neoplazie a tractului genital feminin, reprezentând 0,5% dintre toate neoplazmele. De obicei, afectează femeile după vârsta de 60 de ani.

Diagnostic

Simptomele și semnele pe care bolnava le prezintă nu sunt specifice cancerului de trompă și este foarte dificil să diferențiem cancerul tubar de carcinomul ovarian înaintea intervenției chirurgicale:

- sângerarea vaginală poate apărea la femeia în postmenopauză; rareori se poate constata eliminarea intermitentă prin orificiul cervical a unui lichid galben sanguinolent (semnul Latzko sau hidrops tubae profluens);
- durerea pelvină este localizată în una dintre cele două fose iliace și nu are caractere deosebite;
- oligurie, disurie în formele avansate, secundar invaziei tumorale;
- scădere ponderală marcată.

Examenul obiectiv (tactul vaginal) evidențiază o formațiune tumorală anexială cu mobilitate redusă, sensibilă, cu suprafață neregulată, consistență fermă, fără a se putea preciza apartenența ei la trompă.

Investigațiile paraclinice

1. *Examenul citologic cervicovaginal* poate fi pozitiv în 50% dintre cazuri; în această situație, dacă chiuretajul biptic fracționat endocol-endometru este negativ, este posibilă suspiciunea unui neoplasm tubar.

2. *Ecografia* evidențiază o formațiune tumorală anexială, fără a putea preciza originea tubară.

3. *TC și RMN* pot preciza cu mai multă acuratețe originea tubară a tumorii.

4. *Laparoscopia* stabilește cu certitudine diagnosticul.

Peste 95% dintre neoplazmele tubare sunt adenocarcinoame. Acestea pot fi împărțite în:

- adenocarcinoame papilare;
- adenocarcinoame alveolopapilare;
- adenocarcinoame alveolo medulare.

În prezent, în funcție de gradul atipiiilor, adenocarcinoamele au fost clasificate în 3 grade:

- gradul 1 - înalt diferențiat;
- gradul 2 - mediu diferențiat;
- gradul 3 - nediferențiat.

Diseminarea cancerului tubar se face prin următoarele căi:

- contiguitate;
- canaliculară;
- limfatică - diseminează în ganglionii periaortici și de la bifurcația arterei iliace comune, rareori în ganglionii inghinali.

Stadializare

Stadializarea clinică a cancerului tubar este următoarea:

Stadiul I: carcinom limitat la o trompă sau la ambele trompe:

- IA: tumoră unilaterală fără ascită;
- IB: tumoră bilaterală, fără ascită;
- IC: tumoră uni sau bilaterală cu ascită.

Stadiul II: carcinom tubar extins în afara pereților tubari, dar fără a depăși micul bazin:

- IIA: extensie la uter și/sau ovar;
- IIB: extensie la alte organe ale micului bazin;
- IIC: extensie la uter și/sau ovar și/sau alte organe cu prezența ascitei.

Stadiul III: carcinom tubar extins la marea cavitate peritoneală.

Stadiul IV: carcinom tubar cu metastaze la distanță.

Tratament

Tratamentul chirurgical al carcinomului tubar este identic cu tratamentul carcinomului epitelial ovarian. Unii autori recomandă realizarea stadializării chirurgicale, în mod identic ca pentru carcinomul ovarian, pentru că în momentul intervenției în foarte multe cazuri este greu de apreciat dacă afectarea tubară este primară sau ovariană.

Chimioterapia este identică ca în cazul carcinomului ovarian.

Prognostic

Prognosticul bolnavelor cu carcinom tubar este în funcție de stadiul afecțiunii; dacă stadiul este mai avansat, supraviețuirea este mai redusă.

Supraviețuirea globală la 5 ani este de 35-40%. Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul I și II este de 50-70%.

Factorii ce înrăutățesc prognosticul postoperator sunt:

- gradul III de diferențiere;
- prezența de celule tumorale în lavajul peritoneal;
- adenopatii ganglionare.

BOALA TROFOBlastică GESTAȚIONALĂ

Definiție

Boala trofoblastică gestațională este un termen general ce cuprinde trei tumori provenind din țesutul fetal și în constituția cărora intră atât sincițiotrofoblast, cât și citotrofoblast. Cele trei tumori sunt: mola hidatiformă, mola invazivă (coriadenoma destruens) și coriocarcinomul.

Mola hidatiformă este cea mai frecvent întâlnită, incidența fiind mai crescută la femeile sub 20 de ani și peste 40 de ani, cu un nivel socioeconomic scăzut, precum și la acele femei cu o alimentație săracă în proteine și acid folic. Mola invazivă este prezentă la 10-15% dintre femeile care au avut o mola hidatiformă. Mola invazivă poate produce invazie locală și metastaze la distanță. Coriocarcinomul este rar, reprezentând 2-5% dintre cazurile de boală trofoblastică gestațională. În aproape jumătate dintre cazurile de coriocarcinom, femeia a prezentat în antecedente o sarcină molară.

Etiopatogenie

Tumorile trofoblastice gestaționale provin din țesutul fetal. Studiile citogenetice au demonstrat că mola hidatiformă totală are un cariotip 46, XX, euploid de origine paternă, iar mola parțială are un cariotip triploid.

Până în prezent s-a considerat că mola hidatiformă este derivată din trofoblastul extraembrionar. Studii detaliate morfologice ale sarcinilor molare totale au condus la conceptul că mola hidatiformă provine din transformarea anormală a masei interne de celule embrionare, transformare care are loc înaintea formării endodermului. În mod normal, în cursul embriogenezei masa internă de celule are capacitatea de a se diferenția în trofoblast, ectoderm și endoderm. Dacă această evoluție

normală a embriogenezei este întreruptă, astfel încât masa internă de celule își pierde capacitatea de a se diferenția în ectoderm și endoderm embrionar, va apărea o altă cale de dezvoltare. Această cale de dezvoltare va determina formarea trofoblastului (din masa de celule interne), care se va diferenția în citotrofoblast și sincitiotrofoblast, diferențiere suficientă pentru a produce mezodermul extraembrionar, dând naștere la vezicule molare cu mezoderm primitiv în structura lor.

O posibilă cauză a apariției bolii trofoblastice gestaționale poate fi și cea genetică. S-a constatat că femeile cu grupa sanguină A și partenerul lor cu grupa sanguină 0 au de 10 ori mai mare riscul de a dezvolta coriocarcinomul, decât femeile cu grupa A și cu parteneri cu grupa A.

Diagnostic

1. Sângerarea și amenoreea – sângerarea anormală în primul trimestru de sarcină este cel mai frecvent simptom întâlnit, în aproximativ 90% dintre cazuri. Trei sferturi dintre paciente au acest simptom înainte de sfârșitul celei de-a treia luni de sarcină. Sângerarea vaginală poate avea aspectul de sânge negricios sau sânge roșu intens.

2. Greuța și vărsăturile – în sarcina molară intensitatea acestora este mai mare decât în sarcina normală, dar sunt greu de deosebit de simptomatologia similară din sarcina normală; aproape 30% dintre femeile cu sarcină molară au o intensitate crescută a acestor simptome.

3. Preeclampsia – aceasta nu apare în primul trimestru de sarcină sau la începutul celui de-al doilea trimestru de sarcină în sarcina normală și este considerată ca fiind patognomonică pentru mola hidatiformă; apare la 10% dintre pacientele cu molă hidatiformă.

4. Hipertiroidismul – simptomatologia caracteristică hipertiroidismului apare în urma producerii de tirotrpină de către țesutul molar; s-a constatat la 10% dintre pacientele cu molă hidatiformă.

Examenul obiectiv evidențiază o creștere disproporționată a dimensiunilor uterului față de vârsta gestațională. La jumătate dintre femeile cu sarcină molară se constată o creștere exagerată a uterului față de vârsta gestațională, dar la o treime dintre paciente uterul este mai mic. Chisturile luteale multiple generează mărirea ca volum a unuia sau a ambelor ovare. La jumătate dintre femeile cu sarcină molară ambele ovare sunt mărite și pot determina dureri intense în etajul abdominal inferior. Apariția acestor chisturi ovariene se datorează nivelului crescut de hCG, care generează un răspuns crescut din partea ovarului.

Investigații paraclinice

1. Determinarea nivelului de hCG în ser sau urină – o caracteristică importantă a bolii trofoblastice gestaționale este capacitatea de a produce niveluri crescute de hCG. Acest hormon (mai precis subunitatea beta a hCG-ului) poate fi detectat în urină sau în ser la toate pacientele cu molă hidatiformă sau boală trofoblastică gestațională. Monitorizarea nivelurilor

de beta hCG este necesară nu numai pentru diagnosticul bolii trofoblastice gestaționale, dar și pentru atitudinea terapeutică adoptată și pentru urmărirea postterapeutică.

Cantitatea de hCG din ser sau din urină este proporțională cu numărul de celule tumorale viabile. Din cauza faptului că hCG-ul și LH-ul au lanțuri alfa identice, majoritatea testelor nu diferențiază cei doi hormoni, astfel că pentru aprecierea cu exactitate a nivelului hCG este necesară măsurarea beta-hCG-ului (subunitățile beta ale hCG-ului și LH-ului sunt diferite). Sarcina normală se asociază cu un nivel beta-hCG < 60.000 mUI/ml în ser. Sarcina molară se asociază cu un nivel > 100.000 mUI/ml în ser, iar în urină valori > 1.000.000 UI/24 de ore.

Alte caracteristici secretorii ale bolii trofoblastice gestaționale sunt: creșterea progesteronului, a 17-cetosteroidilor, scăderea estrogenilor și a lactogenului placentar.

2. Ecografia – aspectul ecografic în sarcina molară este caracteristic, ceea ce face din ecografie examenul de elecție în cazul suspiciunii unei sarcini molare. Prezența unor multiple zone transonice determinate de interfața dintre vilozitățile molare și țesutul înconjurător, fără existența ecoului embrionar, constituie aspectul ecografic, dacă uterul este de cel puțin 14 săptămâni. Dacă uterul este mai mic de 14 săptămâni, aspectul ecografic este asemănător unui avort incomplet. Unii autori descriu aspectul ecografic intrauterin asemănător „fulgilor de zăpadă”. Chisturile luteale ovariene unilaterale sau bilaterale, unice sau multiple, se pot vizualiza ecografic.

3. Amniografia – dacă uterul depășește simfiza pubiană (mai mare de 13–14 săptămâni), amniocenteza transabdominală combinată cu amniografia poate fi utilizată pentru a confirma prezența moli hidatiforme. Dacă în urma puncției nu extragem lichid amniotic, se va introduce o substanță radioopacă în cavitatea uterină, urmată de efectuarea a două radiografii (față și profil), aspectul radiologic fiind asemănător cu al unui „fagure de miere” ca urmare a dispersării substanței de contrast în jurul veziculelor. În prezent, amniografia nu se mai practică din cauza acurateței ecografiei.

4. Radiografia pulmonară, EKG, tomografia computerizată – radiografia pulmonară poate evidenția prezența de metastaze (în cazul bolii trofoblastice metastatice), a unui edem pulmonar acut sau a unor emboli trofoblastici. Unele modificări cardiace, secundare fie hipertiroidismului, fie hipertensiunii induse de sarcina molară, așa cum este tahicardia supra-ventriculară, se evidențiază la EKG. Tomografia computerizată, în special hepatică, cerebrală și renală, poate pune în evidență prezența de metastaze.

5. Probele de coagulare – investigarea coagulării este obligatorie, alături de celelalte analize de laborator, din cauza riscului declanșării coagulării intravasculare diseminată.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de boală trofoblastică este sugerat de anamneză și de examenul clinic, dar elementele paraclinice (nivelul de beta hCG, ecografia, amniografia), precum și examenul histopatologic stabilesc diagnosticul de certitudine.

Cele trei forme de boală trofoblastică sunt mola hidatiformă, mola invazivă (corioadenomul destruens) și coriocarcinomul. Mola hidatiformă se caracterizează prin prezența unor vezicule multiple care umplu și distind uterul, dând aspectul de „ciorchine de strugure”, de obicei fără existența unui produs de concepție (mola totală) sau cu produs de concepție malformat (molă parțială). Microscopic, mola se caracterizează prin prezența a trei elemente:

- edemul stromei vilozității;
- vilozități avasculare;
- sincițiotrofoblast care proliferază.

Mola invazivă este mola hidatiformă care invadează miometrul, putând penetra în totalitate miometrul și ajungând în parametru sau la nivelul vaginului etc. Din punct de vedere clinic, elementul esențial al moli invazive este sângerarea abundentă vaginală (sau intraperitoneală), datorată invaziei miometriale urmate de ruperea arteriolelor materne. Totodată, sângerarea repetată neregulată, însoțită de durere și de un titru crescut de beta hCG, ce urmează evacuării unei mole hidatiforme, ridică suspiciunea unei mole invazive. Arteriografia are o valoare limitată în diagnostic, dar uneori se pot constata focare de celule trofoblastice care penetrează vasele miometriale. Microscopic, se aseamănă cu mola hidatiformă. Rareori se obține un țesut miometrial adecvat în urma chiuretajului, astfel că diagnosticul de molă invazivă se stabilește de cele mai multe ori pe piesa de histerectomie.

Coriocarcinomul este o tumoră epitelială pură, formată din sincițiotrofoblast și citotrofoblast. Din punct de vedere clinic, se caracterizează printr-o progresie și o metastazare rapidă în organele bogat vascularizate (plămânul, vaginul, cortexul, rinichiul). Metastazarea determină apariția unor simptome respiratorii (hemoptizii), renale (hematurie), digestive (hematemeză), cerebrale (accident vascular cerebral). Diagnosticul se bazează pe: determinări repetate ale nivelului beta hCG în ser, punerea în evidență a metastazelor trofoblastice (radiografie pulmonară, tomografie hepatică, renală, cerebrală) și stabilirea raportului beta hCG ser/lichid cefalorahidian. O tehnică recentă care evidențiază metastazele oculte este radioimunoscintigrafia cu anticorpi anti-hCG marcați cu iod 131. Microscopic, nu se constată vilozități, ci focare de celule trofoblastice pe un fond de zone de necroză și hemoragie.

Lewis și Ross au clasificat boala trofoblastică gestațională din punct de vedere clinic și patologic astfel:

Clasificarea patologică:

1. Mola hidatiformă (completă și parțială);
2. Mola invazivă;
3. Coriocarcinomul.

Clasificarea clinică:

1. Boala trofoblastică gestațională benignă (mola hidatiformă);
2. Boala trofoblastică gestațională malignă (mola hidatiformă, mola invazivă, coriocarcinomul). Aceasta poate fi metastatică sau nonmetastatică.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al bolii trofoblastice, în special al moli, care este forma cea mai frecvent întâlnită, se face cu:

- sarcina normală: ecografia, dozarea de beta hCG în ser (în sarcina normală este < 60.000 mUI/ml) tranșează diagnosticul;
- iminența de avort, avortul în curs și avortul incomplet;
- sarcina ectopică;
- polifibromatoza uterină și fibromul pediculat uterin;
- uterul polifibromatos asociat cu sarcină;
- chisturi ovariene voluminoase.

Diferențierea dintre diversele forme ale bolii trofoblastice gestaționale se bazează pe examenul histopatologic.

Complicații

Complicațiile ce pot apărea în cursul evoluției bolii trofoblastice gestaționale sunt:

- embolizarea celulelor trofoblastice poate apărea într-o sarcină molară cu un uter mai mare de 16 săptămâni, generând insuficiență pulmonară acută, aceasta datorându-se obstrucției vaselor mari pulmonare sau disfuncției cardiace (secundare, de obicei, administrării excesive de fluide); de regulă simptomatologia (dispnee severă însoțită de cianoză) se instalează imediat după evacuarea uterului;
- hemoperitoneu secundar unei mole invazive;
- ruperea și hemoragia intraperitoneală a chisturilor ovariene;
- suprainfectarea chisturilor ovariene;
- coagularea intravasculară diseminată;
- decesul datorat hemoragiilor focale în coriocarcinom;
- prezența metastazelor vaginale, pulmonare, renale, cerebrale;
- avortul în curs, avortul incomplet.

Tratament

Tratamentul bolii trofoblastice gestaționale este dependent de clasificarea clinică și nu de clasificarea patologică.

A. Mola hidatiformă

1. Evacuarea molei

După confirmarea diagnosticului de sarcină molară, evacuarea acesteia este esențială. Metoda de elecție este chiuretajul prin aspirație. Acesta se poate practica de urgență în cazul în care sângerarea este abundentă, tabloul clinic fiind acela al unui avort în curs sau incomplet. Dacă pacienta este asimptomatică și diagnosticul s-a stabilit în urma unui examen clinic și paraclinic de rutină, intervenția se practică la 24-48 de ore după completarea investigațiilor paraclinice.

Chiuretajul aspirativ se realizează sub protecția unei perfuzii cu Oxitocin, care se instituie imediat ce începe chiuretajul. Chiuretajul aspirativ se poate practica atunci când dimensiunea uterului este de până la 18-20 de săptămâni. Va fi urmat de controlul cavității uterine cu chiureta, pentru a îndepărta toate resturile tisulare. Există un risc crescut de perforație a cavității uterine la pacientele cu molă hidatiformă, în special dacă există și un focar de molă invazivă, acesta fiind motivul principal pentru care se preferă chiuretajul aspirativ.

Alte metode de evacuare a sarcinii molare sunt: histerotomia și histerectomia. Histerotomia este recomandată în cazul în care nu există aparatul necesar unui chiuretaj aspirativ și uterul este mai mare de 14 săptămâni. Histerectomia rămâne o opțiune terapeutică în cazul pacientelor care nu doresc copii și au o vârstă mai avansată (sechelele maligne ale molei la acestea sunt mai frecvente). Histerectomia nu elimină necesitatea urmăririi postoperatorii a titrului de beta hCG, riscul bolii trofoblastice persistente rămânând, fiind mult mai mic comparativ cu celelalte metode de evacuare.

2. Chimioterapia profilactică

Administrarea unui agent chimioterapeutic imediat înainte sau după evacuarea molei a fost sugerată de unii autori în scopul reducerii riscului sechelelor neoplazice după un interval de timp. Totodată, folosirea acestor agenți terapeutici nu elimină necesitatea determinării serice repetate a beta hCG-ului. Se poate folosi Dactinomycină sau Metotrexat. Dactinomycină se poate administra timp de 5 zile, doza fiind de 12 μg/kg corp/zi. Metotrexatul se administrează oral, 6-12 cp/zi timp de 5 zile.

3. Supravegherea după evacuarea sarcinii molare

Indiferent de metoda folosită pentru evacuarea molei hidatiforme, se impune o monitorizare a nivelului de beta hCG din ser pentru a depista persistența bolii trofoblastice maligne. Incidența bolii trofoblastice maligne după o molă hidatiformă este de 15-20%.

O serie de elemente clinice și paraclinice prezente într-o molă hidatiformă se pot asocia cu un risc crescut de a dezvolta boala trofoblastică malignă. Acestea sunt:

- uterul de dimensiuni foarte mari;
- nivelul de beta hCG seric crescut;
- perioada de gestație (amenoree) foarte scurtă;
- chisturi luteinice bilaterale asociate cu un uter de dimensiuni crescute.

După evacuarea molei, determinarea serică a nivelului beta hCG se face săptămânal, până când nivelul seric scade la valori nedectabile la trei determinări succesive. În mod normal, la 8 săptămâni de la evacuare nivelul hCG trebuie să fie nedetectabil.

După aceasta, determinarea beta hCG-ului seric se face lunar timp de 1 an. Examenul ginecologic se efectuează la o lună după evacuare și se va repeta la 4 săptămâni.

Radiografia pulmonară se va repeta după evacuarea molei la 4 săptămâni, apoi la un interval de trei luni timp de 1 an. Este obligatorie pe toată perioada de urmărire (1 an) alegerea unei metode contraceptive pentru a împiedica o eventuală sarcină. Metoda preferată în prezent, în absența unor contraindicații specifice, este folosirea contraceptivelor orale. Dacă se constată negativarea titrului de hCG, examenul obiectiv, radiografia pulmonară și ecografia nu decelează modificări; la un an de la evacuarea molei este permisă întreruperea anticoncepționalelor orale și o eventuală sarcină.

O serie de elemente clinice și paraclinice apărute în perioada de urmărire a pacientei ridică suspiciunea progresiei bolii trofoblastice gestaționale:

- hemoragie vaginală intermitentă;
- chisturi ovariene > 5 cm;
- insuficiență pulmonară acută;
- uterul cu dimensiuni > 16 săptămâni;
- beta hCG > 100.000 mIU/ml în ser.

Inițierea chimioterapiei în perioada de urmărire după evacuarea unei sarcini molare este indicată în următoarele situații:

- nivelul beta hCG crește progresiv la două determinări săptămânale succesive sau este constant crescut la trei determinări succesive;
- nivelul beta hCG crește la 15 săptămâni de la evacuarea molei;
- creșterea nivelului beta hCG după ce acesta a atins un nivel normal;
- hemoragie vaginală postchiuretaj.

B. Boala trofoblastică gestațională malignă

După stabilirea diagnosticului de boală trofoblastică malignă, este important de stabilit dacă avem de-a face cu o formă metastazantă sau nemetastazantă. Identificarea metastazelor se face prin intermediul examenului clinic (metastaze vaginale) sau al examenelor paraclinice (radiografie pulmonară,

tomografie computerizată și rezonanța magnetică nucleară). Totodată, este important de cunoscut dorința bolnavei de a-și păstra funcția reproductivă.

Trei sferturi dintre pacientele cu boală trofoblastică malignă nemetastazantă și jumătate dintre bolnavele cu boală trofoblastică gestațională metastazantă dezvoltă aceste sechele după o sarcină molară. La restul pacientelor, boala trofoblastică malignă apare după o sarcină anterioară normală dusă la termen, după un avort sau după o sarcină ectopică.

1. Boala trofoblastică gestațională malignă nemetastazantă

Boala trofoblastică malignă localizată la nivelul uterului este cea mai frecventă leziune. Diagnosticul se stabilește de obicei în perioada de urmărire, după evacuarea unei sarcini molare. Este important să se stabilească dacă este vorba de o molă invazivă, o molă hidatiformă sau un coriocarcinom.

Terapia în cazul bolnavelor cu boală trofoblastică malignă nemetastazantă constă în:

- chimioterapie cu un singur agent terapeutic;
- chimioterapie combinată și histerectomie, intervenția chirurgicală efectuându-se dacă pacienta nu dorește păstrarea funcției reproductive, iar afecțiunea este localizată la nivelul uterului;
- chimioterapie intraarterială.

Agenții terapeutici folosiți sunt Metotrexatul și Dactinomicina. Dozele și protocolul de administrare depășesc nivelul propus pentru acest manual.

2. Boala trofoblastică gestațională malignă metastatică

Terapia în boala trofoblastică gestațională metastatică depinde de mai mulți factori, care înscriu bolnavele în două categorii: bolnave cu prognostic bun și bolnave cu prognostic scăzut.

Bolnavele cu prognostic bun, de la care așteptăm un răspuns favorabil la terapia chimioterapică cu un singur agent medicamentos, sunt cele la care:

- inițierea terapiei s-a făcut la mai puțin de 4 luni de la apariția afecțiunii;
- beta hCG-ul seric este < 40.000 mUI/ml;
- nu există metastaze cerebrale sau hepatice, ci numai pulmonare sau pelviene.

Bolnavele cu prognostic scăzut sunt cele la care:

- inițierea terapiei s-a făcut la mai mult de 4 luni de la apariția afecțiunii;
- beta hCG-ul seric este > 40.000 mUI/ml;
- există metastaze cerebrale sau hepatice;
- tratamentul chimioterapic anterior nu a fost urmat de rezultate pozitive;
- boala trofoblastică a apărut după o sarcină dusă la termen.

Prognostic

Prognosticul în cazul moli hidatiforme este excelent dacă tratamentul și urmărirea postevacuare sunt conforme cu protocolul menționat.

Prognosticul bolii trofoblastice gestaționale maligne nemetastazante este foarte bun dacă se respectă terapia corespunzătoare, putându-se ajunge la o vindecare la aproape 93% dintre cazuri.

Prognosticul în boala trofoblastică malignă metastazantă depinde de factorii variați, care împart bolnavele în cele două categorii. La bolnavele cu un prognostic scăzut, cele mai bune rezultate se obțin în urma chimioterapiei la care se adaugă radioterapia, remisia fiind obținută în aproape 87% dintre cazuri. Recurențele apar de obicei în primele câteva luni de la tratament.

INFERTILITATEA

Definiție

Aproape 80% dintre cuplurile care au relații sexuale fără a folosi o metodă contraceptivă vor avea un copil în decurs de un an. În plus, 10% dintre cupluri vor avea o sarcină în al doilea an.

Infertilitatea se definește ca fiind incapacitatea de a concepe o sarcină după o perioadă de un an, în care au fost întreținute relații sexuale în mod regulat, fără a folosi o metodă contraceptivă. În infertilitatea primară femeia nu a rămas niciodată gravidă. În infertilitatea secundară femeia a avut în antecedente una sau mai multe sarcini.

Sterilitatea, cu toate că din punct de vedere tehnic este un termen sinonim cu termenul de infertilitate, semnifică existența unui factor absolut (intrinsec) care împiedică concepția.

Fecunditatea constă în capacitatea de a participa la actul de concepție.

Ambii parteneri ai unui cuplu pot avea infertilitate. Factorul masculin este implicat în aproximativ 40% dintre cupluri, iar factorul feminin este implicat în 50–55% dintre cazuri. Într-un număr limitat de cazuri, 5–10%, cauza infertilității nu se poate stabili. În urma terapiei corespunzătoare sarcina va fi obținută la un număr de 50–60% dintre cupluri, excluzând aplicarea tehnicilor de reproducere umană.

Abordarea infertilității necesită un plan organizat de studiu, în special ca urmare faptului că la majoritatea cuplurilor sunt implicate mai multe cauze.

Diversele investigații efectuate pentru stabilirea cauzei sau cauzelor care stau la baza infertilității sunt legate de condițiile necesare ca funcția fertilă a cuplului să se poată realiza. Aceste condiții sunt:

- funcția gonadelor masculine să fie corespunzătoare;
- tractul genital masculin să nu fie obstruat;

- ejaculatul să aibă acces la nivelul colului;
- mucusul endocervical să fie favorabil supraviețuirii spermatoizoizilor;
- trompele să nu fie obstruate, pentru a permite ascensiunea spermatoizoizilor;
- ovarele să producă și să elibereze ovule normale;
- să nu existe nici o obstrucție între ovare și extremitățile fimbriate ale trompelor;
- endometrul să permită implantarea normală a ovulului fertilizat.

Etiologia

În majoritatea cazurilor nu este implicată o singură cauză în etiologia infertilității. La femeie, cele mai frecvente cauze de infertilitate sunt legate de: tulburări de ovulație, factori tubari, factori cervicali. Factorii masculini și feminini implicați în etiologia infertilității sunt redați în tabelul de mai jos:

Factori masculini

Tulburări endocrine:

- disfuncții hipotalamice;
- insuficiență hipofizară;
- hiperprolactinemie;
- androgeni exogeni;
- tulburări tiroidiene;
- hiperplazie suprarenaliană.

Anomalii anatomice:

- absența congenitală a ductului deferent;
- obstrucția ductului deferent;
- anomalia congenitală a sistemului ejaculator.

Tulburări ale spermatogenezei:

- anomalii cromozomiale;
- orhită;
- criptorhidism;
- expunere la radiații sau la substanțe chimice;
- varicocele.

Tulburări ale motilității spermatoizoizilor:

- absența cililor (sindromul Kartagener);
- varicocele;
- formarea de anticorpi.

Disfuncții sexuale:

- ejaculare retrogradă;
- impotență;
- scăderea libidoului.

Factori ovulatori

Defecte centrale:

- anovulație cronică hiperandrogenică;

- hiperprolactinemie;
- insuficiență hipotalamică;
- insuficiență hipofizară.

Defecte periferice:

- disgenezie gonadală;
- insuficiență ovariană prematură;
- tumori ovariene;
- rezistență ovariană.

Boli metabolice:

- boli tiroidiene;
- boli hepatice;
- boli renale;
- obezitatea;
- excesul de hormoni androgeni.

Factori pelvini

Infecții:

- apendicita;
- boala inflamatorie pelvină;
- sinechia uterină.

Endometrioza

Anomalii structurale:

- deficiențe de fuziune a ductelor Müller;
- leiomiomul uterin.

Factorul cervical

Congenital:

- anomalii ale ductelor Müller.

Dobândit:

- tratament chirurgical;
- infecții.

Mai puțin frecvent, cauza infertilității se datorează unor anomalii ale corpului uterin, unor factori metabolici sau unor factori imunologici. În anumite situații clinice nu se poate depista nici un factor etiologic, în ciuda unei investigații complete.

Diagnostic

Obiectivele evaluării cuplului sunt următoarele:

- stabilirea cauzei probabile a infertilității;
- stabilirea opțiunilor terapeutice;
- aprecierea prognosticului probabil.

În majoritatea cazurilor investigarea inițială a cuplului poate fi completă în decurs de 6–8 săptămâni.

Anamneza inițială poate indica uneori de la bun început diagnosticul probabil sau poate identifica cauza cea mai probabilă care contribuie la infertilitate. Anamneza trebuie să fie completată cu o serie de investigații

paraclinice, cu ajutorul cărora putem depista cauza sau cauzele ce au determinat infertilitatea.

Investigarea factorului feminin

1. Factori ovulatori

Disfuncția ovulatorie este responsabilă pentru aproximativ 25–30% dintre cazurile de infertilitate. Elementele pe care le putem obține în urma anamnezei sunt:

- vârsta instalării menarhei;
- intervalul dintre menstruații;
- durata menstruației;
- prezența sau absența sindromului premenstrual și a neregularităților menstruale;
- utilizarea unei metode contraceptive;
- simptome caracteristice hipertiroidismului sau hipotiroidismului;
- prezența hirsutismului;
- prezența galactoreei;
- diabetul netratat;
- utilizarea unor medicamente care pot afecta ovulația normală: citostatice, estroprogestative, clorpromazină, butirofenone, antidepresive triciclice, metildopa, metoclopramid, cimetidină; ultimele șase medicamente pot determina hiperprolactinemie, care duce la tulburări de ovulație.

Din punctul de vedere al intervalului menstruației, femeia se va încadra în una dintre următoarele categorii:

- menstruații regulate (la interval de 25–30 de zile);
- oligomenoree (menstruație spontană la > 36 de zile și până în 6 luni);
- polimenoree (menstruație la < 25 de zile);
- amenoree secundară (absența menstruației timp de 6 luni) sau amenoree primară (absența menstruației până la 16 ani).

Datele obținute în urma examenului obiectiv, atât la examenul local, cât și la examenul general, care pot fi corelate cu anomalii ale ovulației, sunt:

- greutatea – semnificativă este modificarea în greutate: creșterea sau descreșterea cu 10% a greutății în decursul unui an s-a constatat că se poate asocia cu tulburări de menstruație și anovulație;
- semne specifice hipertiroidismului, hipotiroidismului sau altor afecțiuni endocrine;
- caracterele sexuale secundare, distribuția pilozității și dezvoltarea sânilor: distribuția anormală a părului poate fi asociată cu hiperandrogenismul (fie ovarian, fie suprarenalian), care poate determina anovulație, iar dezvoltarea anormală a sânilor este întâlnită numai în cazurile cu amenoree primară, expresia hipoestrogenismului;
- prezența măririi de volum a clitorisului (mai mare de 2 cm) este anormală și este un semn de virilism, secundar hiperandrogenismului.

Dacă menstruațiile sunt regulate la interval de 28–32 de zile și sunt însoțite de sindrom premenstrual și de dismenoree ușoară, atunci se ridică următoarele întrebări:

Ovulația este prezentă sau nu?

Dacă ovulația este prezentă, ruptura foliculului a avut loc în mod normal?

Ovulația a avut loc la momentul oportun?

Există un deficit de fază luteală?

La aceste întrebări putem răspunde cu ajutorul informațiilor obținute în urma determinării temperaturii bazale, ecografiei transvaginale și determinării nivelului seric de progesteron:

– dacă temperatura bazală este bifazică, cu faza hipotermică < 10 zile, avem de-a face cu ovulație precoce;

– dacă temperatura bazală este bifazică, faza hipotermică este > 20 zile, avem de-a face cu ovulație tardivă (uneori poate apărea o oligomenoree ovulatorie);

– dacă temperatura bazală este bifazică, faza hipertermică este < 10 zile, avem de-a face cu o fază luteală scurtă;

– dacă temperatura bazală este bifazică, iar faza hipertermică este > 16 zile, avem de-a face cu o fază luteală prelungită;

– dacă temperatura bazală este monofazică, se pune problema anovulației și este necesară investigarea fazei foliculare a ciclului, prin monitorizarea ecografică transvaginală a foliculilor (foliculul dominant poate fi identificat transvaginal în jurul zilei a 10-a a ciclului, atingând 18–22 mm diametru înainte de rupere); în urma examenului ecografic putem constata fie o dezvoltare foliculară multiplă, fie o creștere anormală a foliculilor, fie sindromul foliculului nerupt luteinizant (sindromul LUFS – luteinized unruptured follicle syndrom);

– dacă temperatura bazală este monofazică, púnându-se problema anovulației, alături de monitorizarea ecografică foliculară se poate determina nivelul seric de progesteron, nivelul > 5 ng/ml corespunzând ovulației, în timp ce nivelul < 5 ng/ml fiind sugestiv pentru anovulație.

Dacă avem de-a face cu oligomenoreea, prezența anovulației este foarte probabilă, fiind necesară evaluarea axului hipotalamo-hipofizar prin măsurarea concentrației serice de LH, FSH, prolactină și estradiol. Totodată, se impune investigarea fazei foliculare și a fazei luteale a ciclului:

– creșterea nivelului seric de FSH este expresia unui hipogonadism hipogonadotrop;

– prezența unei concentrații crescute de prolactină determină anovulație, dar și un deficit de fază luteală și se datorează unui macro sau microadenom hipofizar; poate fi însoțită de galactoree;

– dacă atât nivelul de FSH, cât și cel de prolactină sunt anormale, ecografia transvaginală poate pune în evidență sindromul ovarelor polichistice;

– faza luteală a ciclului, care se caracterizează prin producerea de progesteron, se investighează prin: determinarea temperaturii bazale,

biopsia endometrială, modificările mucusului cervical, determinarea nivelului de progesteron.

Dacă menstruațiile sunt anormale, putem adopta următoarea atitudine:

– dacă sunt sângerări disfuncționale (excludem deci o cauză organică), acestea se datorează foarte probabil anovulației și vom încerca să depistăm prezența/absența ovulației;

– dacă este vorba de menoragie sau hipermenoree, este indicată histeroscopia;

– dacă este vorba de polimenoree, vom adopta o atitudine similară cu aceea din cazul menstruațiilor normale;

– dacă este vorba de sângerări premenstruale, sunt indicate: determinarea serică a progesteronului, biopsia endometrială și histeroscopia.

Investigarea paraclinică a ovulației și a profilului endocrin se poate realiza cu ajutorul mai multor teste, dar numărul acestora și extinderea investigației depinde în mare măsură de elementele obținute în urma anamnezei și examenului clinic.

Majoritatea indicatorilor de ovulație depind de producerea de progesteron de către corpul galben. Semnele directe ale existenței ovulației sunt: vizualizarea laparoscopică sau prin laparotomie a ovulației și apariția sarcinii. Celelalte metode sunt indirecte, paraclinice:

– determinarea temperaturii bazale;

– modificările mucusului cervical;

– citologie vaginală exfoliativă;

– biopsia endometrială;

– determinarea nivelului progesteronic, a LH-ului, a FSH-ului, a prolactinei;

– ecografii seriate transvaginale;

– laparoscopia.

Temperatura bazală este temperatura obținută în stare de repaus absolut, măsurată dimineața după trezire. Dacă ovulația a avut loc, aceasta este urmată de producerea de progesteron de către corpul galben, ceea ce va determina creșterea temperaturii bazale după ovulație cu 0,5–0,7° C și menținerea ei „în platou” timp de 12–14 zile (progesteronul are efect termogenic). Trebuie subliniat faptul că prezența unei curbe termice bifazice confirmă ovulația și luteinizarea, dar absența unei curbe bifazice poate fi întâlnită uneori în prezența ovulației, deci valoarea predictivă a curbei termice ca unic factor de apreciere a ovulației este redusă.

Modificările mucusului cervical sunt în funcție de nivelul progesteronic. Sub influența secreției estrogenice din foliculul dominant, care precede ovulația, aspectul mucusului cervical este: abundent, clar, fluid, favorizând pasajul spermatozoizilor. În decurs de 48 de ore de la ovulație, aspectul mucusului se modifică din cauza influenței progesteronice, acesta devenind gros, aderent, celular, pierzându-și aspectul de „ferigă” după uscare.

Citologia vaginală exfoliativă obținută din peretele vaginal lateral determină rezultate tipice pentru prezența ovulației. Celulele superficiale vaginale sunt plate, cu nucleii picnotici, dispersate. Imediat după ovulație celulele devin grupate, intens bazofilice, ondulate.

Biopsia endometrială efectuată în apropierea terminării fazei luteale (ziua 20–22 a ciclului) poate să ne asigure de o maturare suficientă a endometrului, acesta fiind capabil pentru nidație. Totodată, în funcție de aspectul histologic obținut, putem aprecia existența ovulației.

Determinarea nivelului seric al progesteronului și al celorlalți hormoni poate să ne ghideze în aprecierea existenței ovulației. Secreția de LH poate fi determinată atât în urină, cât și în ser. Peak-ul de LH precede ovulația de obicei cu 24–48 de ore. Imediat după ovulație nivelul seric al progesteronului crește, atingând valoarea maximă la 5–10 zile de la peak-ul de LH. Se consideră că o valoare a nivelului progesteronic > 5 ng/ml corespunde prezenței ovulației. Faza intermediară luteală este momentul fiziologic pentru nidație, iar determinarea nivelului progesteronic se face între zilele 20–24 ale unui ciclu de 28 de zile.

Ecografia transvaginală poate monitoriza evoluția foliculilor. Din a 10-a zi a ciclului se poate evidenția foliculul dominant, creșterea liniară a acestuia făcându-se cu 1–2 mm/zi, ajungând la 18–26 mm înainte de ovulație. Prezența ovulației este sugerată de dispariția foliculului dominant sau prin evidențierea aspectului hipocogen al corpului galben.

Prin *laparoscopie* se poate aprecia stigma ruperii foliculului, la suprafața ovarului constatându-se un mic orificiu înconjurat de o structură hemoragică.

2. Factorul pelvin

După examenul obiectiv evaluarea factorului pelvin începe de obicei cu *histerosalpingografia*. Elementele pe care le urmărim la histerosalpingografie sunt aspectul și conturul uterului, permeabilitatea tubară și prezența substanței de contrast în pelvis. Nu se poate stabili cu certitudine prezența aderențelor anexiale și a endometriozei prin histerosalpingografie. Factorii patologici care pot fi evidențiați în urma histerosalpingografiei sunt:

- malformații uterine congenitale;
- leiomiomele submucoase;
- sinechia uterină;
- obstrucții tubare proximale, obstrucții infundibulare, prezența sactosalpinxului;
- diverticul tubar.

Obstrucția tubară parțială sau completă poate fi determinată de boala inflamatorie pelvină sau de aderențe determinate de endometrioza, apendicită și ruptura chisturilor foliculare sau luteale.

Informațiile obținute în urma histerosalpingografiei sunt completate de *laparoscopie*. În urma laparoscopiei se poate constata prezența:

– aderențelor anexiale secundare: unui proces infecțios cronic sau acut, intervențiilor chirurgicale anterioare sau endometriozei;

– obstrucției tubare uni- sau bilaterale, proximale sau distale (introducerea anterogradă de albastru de metilen poate stabili sediul obstrucției), ce apare secundar: infecției acute sau cronice, endometriozei, anomaliilor congenitale, intervențiilor chirurgicale anterioare.

Prezența endometriozei poate fi sugerată de anamneză și de examenul clinic, dar diagnosticul de certitudine se pune numai în urma laparoscopiei sau laparotomiei. Asocierea dintre endometrioza și infertilitate este constantă, cu toate că înțelegerea exactă a mecanismului prin care endometrioza contribuie la infertilitate nu este pe deplin elucidată.

În urma laparoscopiei și histerosalpingografiei, patologia tubară se poate clasifica în următoarele entități:

- aderențe peritubare, secundare perisalpingitei sau peritonitei;
- obstrucția ostiului abdominal, rezultatul endosalpingitei și perisalpingitei;
- obstrucția treimii medii a trompei, secundară endosalpingitei;
- obstrucția cornuală, secundară salpingitei istmice, adenomiozei.

Salpingita determină apariția infertilității din cauza:

- alterării preluării ovulului (ocluzia ostiului abdominal, aderențe peritubare);
- distrugerii cililor și interferării transportului ovulului;
- obstrucției cornuale, intermediare sau distale a tubei;
- diminuării motilității tubare.

Momentul realizării laparoscopiei este în funcție de vârsta cuplului și de datele obținute în urma celorlalte investigații. La un cuplu în care ambii parteneri sunt tineri, care nu prezintă antecedente semnificative, laparoscopia se efectuează la sfârșitul investigației pentru infertilitate, după ce au fost evaluate rezultatele la toate celelalte teste. La un cuplu în care ambii parteneri au o vârstă înaintată sau dacă anamneza sugerează implicarea factorului pelvin, laparoscopia poate fi indicată încă de la începutul investigației cuplului.

Histeroscopia poate fi utilizată în depistarea unor factori patologici uterini ce pot fi responsabili de existența infertilității:

- polipi endometriali;
- leiomiomul submucos;
- malformații uterine;
- aderențe intrauterine;
- adenomioză;
- hiperplazie endometrială.

3. Factorul cervical

Implicarea factorului cervical poate fi sugerată în urma anamnezei: sângerare după contactul sexual, cauterizare sau conizație, examen Papanicolau anormal în antecedente.

Principalele metode de evaluare a factorului cervical sunt prin examen obiectiv, prin testul postcoitum și prin aprecierea aspectului microscopic al mucusului cervical. Mucusul cervical este o secreție heterogenă ce conține 90% apă. Caracteristicile sale principale care trebuie descrise sunt consistența, cristalizarea și spinnbarkeit. Consistența variază în funcție de perioada ciclului, fiind intens vâcos în perioada premenstruală și având o vâscozitate extrem de scăzută (apos) în preajma ovulației. Cristalizarea constă în aspectul de „ferigă” pe care-l obținem în faza estrogenică a ciclului, când mucusul este uscat pe lamă (după ovulație, sub influența progesteronică, acest aspect nu apare). Spinnbarkeit este termenul utilizat pentru a descrie caracterele elastice sau fibroase ale mucusului (normal, la ovulație, lungimea maximă a mucusului este de 10–15 cm).

Testul postcoitum (testul Sims–Huhner) constă în evaluarea duratei de timp în care spermatozoizii pot să pătrundă prin mucusul cervical. Prin intermediul acestui test obținem informații cu privire la calitatea și cantitatea mucusului cervical, precum și gradul și calitatea penetrabilității spermatozoizilor în canalul cervical. Scopul testului postcoitum este:

- să determine numărul de spermatozoizi activi în mucusul cervical;
- să evalueze supraviețuirea spermatozoizilor.

Prezența unui număr adecvat de spermatozoizi mobili în endocervix exclude factorii cervicali ca posibili implicați în infertilitate.

Dacă mucusul cervical este anormal, poate fi vorba de anomalii congenitale: absența glandelor endocervicale sau absența receptorilor hormonală. Totodată, mucusul cervical anormal se poate datora și distrugerii mucoasei endocervicale secundare intervențiilor chirurgicale sau inflamațiilor locale.

Dacă mucusul cervical este normal, dar se obține un rezultat anormal al testului postcoitum, este necesară realizarea de culturi din mucusul cervical pentru a exclude prezența unei cervicite cronice, precum și determinarea pH-ului endocervical pentru a exclude hiperaciditatea.

În urma investigațiilor complete clinice și paraclinice, femeia poate fi încadrată în una dintre următoarele categorii diagnostice (după OMS), în funcție de care se poate institui tratamentul:

<ul style="list-style-type: none"> • disfuncție sexuală • hiperprolactinemie • leziuni organice • hipotalamohipofizare • amenoree cu nivel FSH crescut • amenoree cu nivel estrogenic adecvat • amenoree cu nivel estrogenic scăzut • oligomenoree • menstruații neregulate însoțite de ovulație • menstruații regulate însoțite de anovulație 	<ul style="list-style-type: none"> • anomalii congenitale • obstrucție tubară bilaterală • aderențe pelvine • endometrioza • leziuni cervicale și uterine dobândite • leziuni tubare câștigate • leziuni ovariene câștigate • tuberculoza genitală • cauze iatrogene • test postcoitum anormal • fără cauză identificată
--	---

Investigarea factorului masculin

Investigarea factorului masculin începe cu anamneza și cu examenul obiectiv. Anamneza trebuie să identifice următoarele aspecte:

- afecțiuni sistemice care pot influența fertilitatea: diabetul zaharat, boli neurologice (afectează spermatogeneza și duc la tulburări de ejaculare), tuberculoza (determină prostatită și epididimită, ce împiedică transportul spermatozoizilor), insuficiența hepatică, insuficiența renală, orbita secundară parotiditei infecțioase;
- tratamente medicale care pot afecta temporar sau permanent spermatogeneza: corticosteroizi, androgeni, cimetidina, spironolacatona, nitrofurantoinul, chimioterapia neoplazică;
- intervenții chirurgicale pentru: prostatita cronică, structuri uretrale, hipospadias, epispadias etc.;
- boli cu transmisie sexuală;
- afecțiuni care pot afecta țesutul testicular: oreionul, traumatisme testiculare, tosiunea testiculară, varicocele, testiculul ectopic.

Examenul obiectiv cuprinde: examinarea testiculului, penisului, epididimului, a ductului deferent, a prostatei.

Spermograma

Dintre investigațiile paraclinice, în cadrul investigării cuplului efectuarea a cel puțin unei spermograme este obligatorie, chiar dacă testul postcoitum este normal. Valorile normale obținute în urma unei spermograme sunt:

- număr – 20–250 milioane/ml;
- mobilitate – > 50%;
- volum – 2–5 ml;
- morfologie – > 50% morfologie normală;
- pH – 7,2–7,8.

În funcție de elementele patologice pe care le obținem în urma spermogramei, putem încadra cuplul în una dintre următoarele categorii:

- oligospermie – concentrația spermatozoizilor < 20 milioane/ml;
- astenospermie – mai puțin de 50% dintre spermatozoizi cu înaintare progresivă;
- teratospermia – mai puțin de 30% dintre spermatozoizi cu morfologie normală a capului;
- oligoastenoteratospermie – combinație a celor trei anomalii de mai sus;
- azospermie – nici un spermatozoid în ejaculat;
- aspermic fără ejaculat.

Toate categoriile menționate mai sus sunt cauze de infertilitate a cuplului. Trebuie menționat faptul că parametrii normali variază semnificativ de-a lungul timpului, astfel că, în cazul unui rezultat anormal, trebuie să treacă o perioadă de câteva zile până la 1–2 săptămâni pentru a repeta o spermogramă.

Analiza mucusului cervical

Interacțiunea inițială dintre spermatozoizi și tractul genital feminin se poate determina prin testul postcoitum. Absența spermatozoidilor în mucusul cervical necesită o reevaluare a spermogramei. Prezența unui singur spermatozoid sau a câtorva spermatozoizi, în condițiile în care spermograma este normală, nu poate fi interpretată ca un test negativ. Dacă este prezent în mucus un număr suficient de spermatozoizi, dar aceștia sunt imobili, este necesară efectuarea unor teste de punere în evidență a autoanticorpilor la bărbat sau a anticorpilor serici antispermatozoid la femeie.

Dacă spermograma identifică azoospermie, oligospermie sau o mobilitate redusă, este necesar un consult urologic, putând fi efectuate următoarele investigații: gonadotrofinele urinare, 17-cetosteroidii, evaluarea funcției tiroidiene, biopsia testiculară.

Alte teste

O evaluare mai detaliată a funcției spermatozoidilor poate fi necesară în anumite cazuri și include: identificarea anticorpilor, studiul penetrabilității spermatozoidilor și analiza amănunțită a parametrilor spermatozoidilor. Aceste teste sunt efectuate pentru investigarea unor anomalii subtile ale morfologiei sau funcției spermatozoidilor, care nu pot fi evidențiate la spermograma obișnuită.

Identificarea anticorpilor pune în evidență prezența autoanticorpilor antispermatozoizi, putându-se determina clasa de anticorpi prezenți, precum și situsul antigenic pe care acționează.

Testul penetrabilității spermatozoidilor identifică capacitatea spermatozoidilor de a penetra ovulul provenind de la un hamster, comparativ cu spermatozoidii provenind de la un donor fertil.

În anumite centre specializate se pot realiza teste care să analizeze mișcarea flagelară sau capacitatea spermatozoidilor de a prezenta reacția acrozomială.

Tratament

A. Factorul ovulator

Tratamentul tulburărilor de ovulație se face în funcție de diagnosticul stabilit. În urma administrării de inductori de ovulație pentru corectarea anovulației, majoritatea femeilor vor rămâne gravide în primele 6 luni de tratament.

a. Dacă se constată un nivel de FSH crescut, avem de-a face cu o insuficiență ovariană sau cu o rezistență ovariană la acțiunea gonadotropilor, iar fertilitatea nu se poate realiza în urma administrării inductorilor de ovulație. Opțiunile care trebuie luate în considerare sunt adopția sau tehnicile de fertilizare *in vitro*.

b. Dacă se constată un nivel de FSH și prolactină normal ce însoțește anovulația cronică, utilizarea inductorilor de ovulație poate fi eficientă în 90-95% dintre cazuri.

Într-o primă etapă se poate utiliza Clomifen citratul (Clomid, Clostilbegyt 1 cp - 50 mg). Succesul acestei terapii depinde de ajustarea dozei, alegerea momentului administrării, utilizarea unei medicații complementare (estrogeni, hCG). Clomifenul este un agent nesteroidian, care are o structură similară cu a estrogenilor, ceea ce face să se fixeze pe receptorii estrogenici, activându-se astfel feed-back-ul negativ dintre estrogeni și gonadotropine. Hipotalamusul va acționa pe baza informației false constând în faptul că nivelul de estrogeni din circulație este scăzut, crescând astfel secreția de FSH și LH, ceea ce duce la stimularea foliculară. Clomifenul se administrează timp de 5 zile, începând din a 5-a zi a ciclului sau din a 3-a zi a ciclului, doza fiind de 100 mg/zi. Doza poate fi crescută la 200 mg/zi. De obicei, la femeile cu anovulație, ovulația va fi produsă în urma tratamentului în 70% dintre cazuri. Este necesară o monitorizare atentă a ovarelor prin examen clinic și ecografic pentru a fi siguri că nu are loc o hiperstimulare ovariană. Se poate presupune că ovulația a avut loc dacă temperatura bazală a devenit bifazică, dacă biopsia de endometru arată un endometru secretor sau dacă există o creștere semnificativă a progesteronului plasmatic, dar este definitiv confirmată dacă femeia rămâne gravidă.

c. Utilizarea gonadotropinelor pentru inducerea ovulației este indicată în următoarele situații:

- insuficiență hipofizară;
- insuficiență hipotalamică;
- femei care nu au prezentat ovulație în urma tratamentului cu Clomifen;
- femei care au avut ovulație în urma tratamentului cu progesteron, dar nu au rămas gravide.

Se utilizează gonadotropina corionică umană (hCG) sau gonadotropina menopauzală umană (hMG-human menopausal gonadotropin). hMG-ul conține cantități egale de FSH și LH și este comercializată sub formă de flacoane de 75 UI (Pergonal) pentru administrare intramusculară. Cu un dozaj adecvat și o monitorizare atentă, un procent crescut de paciente vor avea ovulație. Cu toate acestea, trebuie subliniat că această medicație este costisitoare, incidența sarcinii multiple este crescută, iar efectele adverse pot apărea (transformarea chistică ovariană cu ruptura acestora, ascita, hidrotoraxul). Efectele adverse pot fi minimalizate printr-o selectare corespunzătoare a pacientelor, evaluarea preliminară hormonală, utilizarea de doze minime și monitorizarea ecografică.

Alți inductori de ovulație ce pot fi folosiți în situațiile de mai sus (în special în insuficiența hipotalamică) sunt analogii de gonadotropin releasing hormoni (GnRH-a). Acești analogi sunt peptide sintetice ce au o structură similară cu gonadotropinele (GnRH) naturale. Ele acționează pe receptorii hipofizari, intrând în competiție cu moleculele endogene de GnRH, ceea ce provoacă o eliberare masivă de gonadotropine endogene în circulație, cu producerea ovulației. Cel mai frecvent analogi utilizați în practică sunt

Buserelina (se administrează intranasal, subcutanat, sub formă de implant) și Goserelina (sub formă de implant).

d. Dacă se constată un nivel al prolactinei crescut, acesta poate determina amenoree sau un deficit al fazei luteale. Este obligatorie verificarea funcției tiroidiene în această situație, deoarece hipotiroidismul primar poate genera creșterea prolactinei. Administrarea de bromocriptină poate duce la normalizarea nivelului prolactinei și la normalizarea endocrinologică a ciclului.

e. Dacă se stabilește existența unui deficit de fază luteală, nu există încă un consens în ceea ce privește tratamentul în această situație. Unii specialiști interpretează deficitul de fază luteală ca o tulburare provenită în urma unei dezvoltări anormale a foliculilor și recomandă administrarea de Clomifen în faza foliculară precoce (50 mg/zi din ziua a 5-a a ciclului timp 5 zile), aceasta determinând recrutarea unui folicul în plus și deci producerea adițională de progesteron în faza luteală. Alți specialiști optează pentru suplimentarea cu progesteron în faza luteală, prin administrarea orală sau injectabilă. Totodată, s-a folosit pentru stimularea secreției endogene de progesteron administrarea de hCG 3000 UI/zi, începând cu a 12-a zi a ciclului la fiecare a treia zi, până în a 24-a zi a ciclului.

B. Factorul pelvin

a. Endometrioza și salpingita sunt două dintre cele mai frecvente cauze de infertilitate.

Endometrioza se asociază cu infertilitate la 30–40% dintre femei, chiar dacă leziunile sunt minime, fără modificări anatomice majore. Endometrioza determină alterarea motilității tuboovariene, perturbarea preluării ovulului și aderențe tuboovariene. Diagnosticul este confirmat prin laparoscopie. Tratamentul endometriozei asociat infertilității este prezentat în capitolul „Endometrioza” și depinde de: extinderea leziunilor, vârsta pacientei și intensitatea simptomelor.

Aderențele perianexiale și salpingita sunt cauze frecvente de infertilitate. Aderențele perianexiale pot proveni în urma: bolii inflamatorii pelvine, apendicitei, endometriozei, intervențiilor chirurgicale în antecedente sau rupturii foliculului ovarian. Tratamentul aderențelor perianexiale constă în liza aderențelor prin laparoscopie sau laparotomie, asociată cu terapie antibiotică și antiinflamatoare (antiprostaglandinice sau cortizon) în scopul minimalizării aderențelor ulterioare.

Tratamentul obstrucției tubare este chirurgical, fie prin laparoscopie, fie prin laparotomie. Tipurile de intervenții chirurgicale sunt:

- fimbrioliza – separarea fimbriilor aglutinate;
- salpingoliza – liza aderențelor peritubare;
- salpingoneostomia – crearea unui nou ostium tubar;
- rezecția obstrucției mediotubare urmată de anastomoză;
- implantarea tubară – în obstrucția cornuală.

Rata de succes este în medie de 30–40%; aceste cazuri de patologie tubară exclusivă sunt urmate de sarcină. Prognosticul pentru concepție depinde de: extinderea leziunii, tipul intervenției chirurgicale, experiența chirurgului. Dacă sunt prezente numai aderențe perianexiale, rata de succes ajunge la 60% dintre cazuri; la trei ani de la intervenție acestea prezintă sarcină. În general, rezultatele în cazul patologiei distale sunt mai puțin bune, din cauza existenței unei distrugerii tubare mai avansate. În patologia proximală tubară, restul tubei este normal. Dacă este prezentă atât ocluzia proximală, cât și cea distală în ambele trompe, intervenția chirurgicală trebuie abandonată și sunt recomandate tehnicile de fertilizare *in vitro*.

b. Patologia uterină poate fi implicată în etiologia infertilității.

Leiomiomele uterine nu împiedică de obicei concepția, ci determină avorturi recurente, dar uneori fibroamele submucoase (diagnosticate histeroscopic) împiedică implantarea sau determină obstrucția cornuală. În această situație este indicată miomectomia, care se poate realiza prin histeroscopie sau prin laparotomie, în funcție de dimensiunea și de baza de implantare a fibromului.

Retroversia fixă este frecvent asociată cu infertilitatea, nu atât din cauza poziției uterului, ci ca urmare a cauzei care a dus la această poziție (boala inflamatorie pelvină, endometrioza). Retroversia uterină fixă se tratează chirurgical, realizând suspendarea uterului.

Anomaliile uterine cele mai frecvent întâlnite asociate cu infertilitatea sunt: uterul didelf, uterul bicorn și uterul septat. Dintre acestea, cel mai frecvent asociat cu infertilitatea secundară este uterul septat. Tratamentul acestor anomalii este chirurgical, fie prin laparotomie, fie prin laparoscopie, fie prin histeroscopie.

Sindromul Asherman (sinechia uterină posttraumatică) se poate asocia cu infertilitatea. Sinechia poate fi corporeală, cervicală sau cervico-corporeală și este secundară chiuretajului în postpartum sau postavort. Tratamentul sinechiei constă în excizia histeroscopică, urmată de 2–3 cicluri artificiale estroprogestative pentru proliferarea endometrului.

C. Factorul cervical

Cele trei probleme care pot fi remediate sunt: depunerea deficitară a spermatozoizilor în vagin, mucusul cervical anormal și patologia cervicală.

a. Depunerea deficitară a spermatozoizilor se datorează unei tehnici coitale defectuoase. Cauzele obiective cele mai frecvent întâlnite sunt ridicarea în picioare imediat după contactul sexual sau igiena locală (duș) imediat după contactul sexual.

b. Mucusul cervical anormal poate fi cauzat de: endocervicită cu distrucția secundară a glandelor cervicale, stimularea estrogenică inadecvată, prezența de anticorpi antispermatozoizi la femeie sau de autoanticorpi antispermatozoizi.

Endocervicita va fi tratată cu antibiotice, în funcție de germele patogen implicat, prin electrocauterizare sau crioterapie. Hipoestrogenismul poate fi corectat prin administrarea de estrogeni în faza foliculară intermediară sau tardivă, 0,02 mg etinilestradiol/zi din ziua a 5-a a ciclului. Unii autori folosesc administrarea de hMG, aceasta ducând la recrutarea mai multor foliculi și la creșterea nivelului de estrogeni.

Infertilitatea de cauză imunologică se poate trata numai prin folosirea uneia dintre tehnicile de fertilizare *in vitro*.

c. Dacă colul este modificat din cauza unor malformații congenitale sau din cauza unui tratament chirurgical în antecedente, care a putut duce la disfuncții ale glandelor endocervicale, inseminarea intrauterină poate fi singura soluție care să ducă la rezultate la 20-30% dintre paciente.

D. O categorie aparte o constituie infertilitatea de cauză neprecizată. În această situație, neexistând un diagnostic, nu există un tratament specific care poate fi oferit cuplului. În prezent, acestor cupluri li se oferă diversele tehnici de fertilizare *in vitro*.

E. Factorul masculin

Terapia diferitelor cauze masculine de infertilitate necesită consultul interdisciplinar cu specialistul urolog, iar prezentarea diferitelor opțiuni terapeutice în aceste situații depășește cadrul acestui manual.

CLIMACTERIUM
PREMENOPAUZA
MENOPAUZA
POSTMENOPAUZA

CAPITOLUL 17

MENOPAUAZA

Definiție

Menopauza se instalează ca urmare a diminuării producției de estrogeni. La majoritatea femeilor se instalează între 50 și 55 de ani, cu o medie de 51 de ani. O femeie la vârsta de 50 de ani poate să mai trăiască încă 25-30 de ani într-o stare caracterizată prin diminuarea secreției de estrogeni, ceea ce va genera o serie de probleme legate de deficitul hormonal.

În concordanță cu Comitetul Nomenclaturilor al Federației Internaționale de Obstetrică și Ginecologie, climacteriul este faza procesului de îmbătrânire în care femeia trece de la stadiul reproductiv la stadiul nonreproductiv. Premenopauza se referă la acea perioadă a climacteriului în care ciclul menstrual este neregulat, apar în mod progresiv diferitele simptome ale climacteriului și precede instalarea menopauzei. Menopauza reprezintă momentul din viața unei femei când a avut loc ultima menstruație. Postmenopauza se referă la acea perioadă ce urmează menopauzei.

Etiopatogenie

În funcție de cauza determinantă, există două tipuri de menopauză: menopauza fiziologică și menopauza artificială.

1. Menopauza fiziologică

La embrionul uman, ovogeneza începe în jurul celei de-a treia săptămâni de gestație. Se apreciază că ovarele fătului conțin aproximativ 7 milioane de ovogonii la 20 de săptămâni de gestație. La naștere există aproximativ 2 milioane de ovocite, iar la pubertate numărul acestora ajunge

la 300.000. Pe parcursul anilor reproductivi majoritatea femeilor au aproximativ 400 de menstruații, deci în jur de 400 de ovocite vor suferi procesul de ovulație, restul suferind un proces de atrezie. Când toate ovocitele au suferit procesul de atrezie, ovarul nu mai este capabil să răspundă la gonadotropinele hipofizare, iar producția de estrogeni, progesteron și alți hormoni ovarieni este redusă.

Menopauza se instalează ca urmare a două procese:

- primul constă în dispariția ovocitelor din ovar;
- al doilea constă în lipsa de răspuns al celor câteva ovocite rămase în ovar față de gonadotropinele ovariene.

Hormonii reprezintă mesageri chimici care sunt produși de anumite structuri specifice și care produc un răspuns specific la nivelul unor celule țintă. Aceste celule țintă necesită prezența unor receptori pe suprafața lor, pentru a putea produce un răspuns adecvat la stimulul hormonal. Receptorii estrogenici se găsesc localizați în celulele de la nivelul vaginului, colului, uterului, ovarului, fasciilor pelvine, tegumentului, oaselor, inimii, arterelor, ficatului, creierului și mușchilor. O dată cu scăderea nivelului de estrogeni din organism, celulele din aceste țesuturi devin relativ inactivă (chiar dacă nu toate celulele menționate au o relație cauzală cu secreția de estrogeni). Organele pelvine suferă modificări atrofice, oasele pierd calciul, la nivelul tegumentului nu se mai produc cantități suficiente de colagen, lipazele din ficat nu sunt produse în cantități suficiente, iar țesutul nervos suferă modificări gliale și reticulare.

Înteruperea spontană a menstruației înainte de 40 de ani se numește menopauză prematură. Nu se cunoaște cauza care poate determina apariția menopauzei premature, dar există unii factori favorizanți, cum ar fi infecțiile severe, tumorile sau agenții chemoterapeutici.

2. Menopauza artificială

Înteruperea permanentă a funcției ovariene din cauza îndepărtării chirurgicale a ovarelor sau radioterapiei se numește menopauză artificială. Menopauza artificială este utilizată în prezent ca tratament pentru endometrioza și tumorile estrogen sensibile ale glandei mamare și endometriului.

Premenopauza

După vârsta de 45 de ani și până la instalarea menopauzei, alterarea funcției ovariene se caracterizează prin:

- durata perioadei dintre menstruații se scurtează ca urmare a scurtării fazei foliculare;
- faza luteală are aceeași durată ca la vârste tinere, iar nivelul progesteron este similar cu nivelul femeilor tinere;
- nivelul estradiolului este redus atât în faza de maturare foliculară, la jumătatea ciclului menstrual, cât și în faza luteală, dar nu este vorba de un deficit sever al secreției de estrogeni;

OVOCITELOR → INHIBINA → FSH
↓ Faza foliculară

- nivelul de FSH este crescut în faza foliculară precoce și scade progresiv, dar nivelul de FSH de la jumătatea ciclului și din faza luteală tardivă este mai crescut față de concentrația de FSH din aceeași perioadă de la femeia tânără;

- concentrația de LH este identică cu aceea a femeii tinere.

Mecanismul responsabil de creșterea precoce a nivelului de FSH are la bază inhibina. Aceasta este un polipeptid care este secretat și sintetizat de către celulele granuloase, determinând un feed-back negativ asupra eliberării de FSH de către hipofiză. Deci, pe măsură ce numărul de ovocite scade, nivelul de inhibină va scădea, favorizând astfel o creștere a secreției de FSH.

→ Premenopauza se caracterizează prin apariția unor cicluri menstruale neregulate, care fac tranziția dintre ciclurile menstruale regulate și amenoreea caracteristică menopauzei. Menstruațiile neregulate în premenopauză se datorează maturării neregulate a foliculilor ovarieni, cu sau fără prezența ovulației. Nu se poate ști dacă ovulația are loc în cursul unor astfel de cicluri. Potențialul secretor al acestor foliculi este diminuat și variabil.

În concluzie, se poate afirma că această fază de tranziție caracterizată de neregularități menstruale, nu reprezintă un deficit total al estrogenilor, iar secreția crescută de FSH din faza foliculară precoce va stimula foliculii reziduali, aceștia secretând estradiol. Rareori se poate constata o concentrație a estradiolului de 2-3 ori mai mare decât se găsește în mod normal la aceste femei, aceasta reflectând probabil recrutarea a mai mult de un folicul. Din cauza faptului că episoadele de maturare foliculară și de sângerare vaginală au loc la intervale mai mari de timp, femeia la premenopauză este supusă unei stimulări persistente cu estrogeni, care se va manifesta în special asupra endometriului.

Menopauza

Menopauza se caracterizează prin modificări majore în ceea ce privește secreția hormonală.

a. Androgenii - ANDROSTENEDION

În timpul vârstei reproductive, principalul hormon ovarian androgen este androstenedionul, care este secretat de foliculi. La menopauză are loc o reducere cu 50% a concentrației de androstenedion circulant față de concentrația de la femeia tânără, reflectând o diminuare a activității foliculare. Există un ritm circadian al secreției de androstenedion la menopauză. Acest ritm este expresia secreției glandei corticosuprarenale.

Clearance-ul androstenedionului este identic în premenopauză și în menopauză, deci nivelul circulant al hormonului este expresia producției acestuia. Sursa majoră a androstenedionului circulant îl reprezintă glanda corticosuprarenală, dar ovarul în menopauză este responsabil de 20% din secreția de androstenedion.

↓ Faza foliculară → ANDROSTENEDION

VIRILISMUL
 ↓
 ↑ TESTOSTERON
 ↓ ESTROGEN

Nivelul concentrației testosteronului la menopauză este aproape identic cu nivelul lui în premenopauză. Există un ritm circadian al secreției de testosteron în menopauză, iar clearance-ul acestuia la menopauză este identic cu cel dinaintea menopauzei. Sursa testosteronului circulant la menopauză constă în:

- 15% din androstenedionul circulant este transformat în testosteron;
- secreția directă de către ovar (celulele hilului și celulele stromale), care secretă testosteron în urma unei stimulări a celulelor ovariene de către gonadotropinele endogene în exces; gonadotropinele sunt în exces ca urmare a secreției scăzute de estrogeni de către ovar.

Secreția de testosteron combinată cu reducerea producției de estrogeni poate explica parțial apariția semnelor caracteristice hirsutismului și virilismului la menopauză.

Nivelurile de dehidroepiandrosteron (DHEA) și dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) sunt reduse cu 60%, respectiv cu 80% la menopauză față de valorile dinaintea menopauzei. Sursa principală este reprezentată de glanda corticosuprarenală. Ovarul contribuie într-o măsură foarte mică (15%) la secreția acestor substanțe. Deci, scăderea DHEA și DHEAS reflectă scăderea secreției corticosuprarenaliene, acest fenomen fiind numit „adrenopauză“.

b. Estrogenii

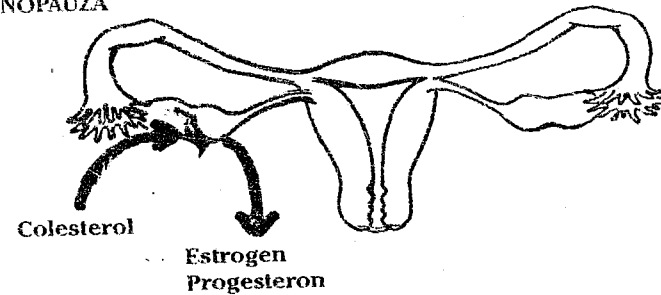
La menopauză s-a constatat o scădere a producției endogene de estrogeni, nivelul acestora scăzând la valori subfuncționale. Cel mai scăzut este nivelul circulant al estradiolului, iar acesta începe să scadă imediat după ultima menstruație. Sursa unei mici cantități de estradiol, care încă se mai găsește la femeia la menopauză, este glanda corticosuprarenală. Totodată, are loc și o transformare în țesuturile periferice a estronei în estradiol, contribuind astfel la prezența estradiolului la femeile în menopauză.

După instalarea menopauzei, nivelul de estronă scade, dar nu atât de mult ca cel al estradiolului, iar concentrația estronei în menopauză este identică cu concentrația ei în faza foliculară precoce în premenopauză. Totodată, există o variație circadiană a estronei la menopauză. Sursa majoră de estronă este glanda corticosuprarenală, majoritatea estronei provenind în urma conversiei androstenedionului în țesuturile periferice (ficat, grăsime, mușchi, măduvă osoasă, creier). O mică parte din estronă provine din secreția directă a corticosuprenalei sau ovarului.

c. Progesteronul

La femeia tânără, sursa principală de progesteron este reprezentată de corpul galben, ce apare imediat după ovulație (figura 1). În cursul fazei foliculare, nivelul progesteronului este extrem de scăzut, urmând să crească progresiv după ovulație. La menopauză concentrația de progesteron este mult mai mică decât concentrația de progesteron în faza foliculară a

PREMENOPAUZĂ



POSTMENOPAUZĂ

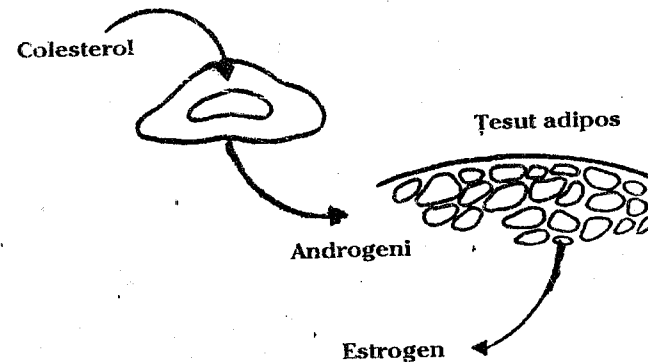


Figura 1. PRODUCEREA ESTROGENILOR ÎNAINTE ȘI DUPĂ MENOPAUZĂ. Aceasta se datorează faptului că ovarele la ciclului la femeia tânără. Aceasta se datorează faptului că ovarele la menopauză nu conțin foliculi funcționali, deci nu are loc ovulația. Sursa de progesteron la menopauză este glanda corticosuprarenală.

d. Hormonii gonadotropi

Hormonii gonadotropi, FSH și LH, sunt secretați de către hipofiza anterioară. Nivelul acestor hormoni în menopauză este crescut. Când nivelul de estrogeni este scăzut, ca în menopauză, centrul hipotalamic sunt stimulați, secretând cantități crescute de GnRH în circulația portală. GnRH acționează asupra hipofizei, stimulând eliberarea de FSH și LH în circulație.

e. Excesul estrogenilor endogeni

S-a constatat la unele femei în menopauză existența unui exces de estrogeni. Există trei mecanisme care pot determina creșterea producției endogene de estrogeni la menopauză:

- creșterea producției precursorilor androgenici;
- creșterea aromatizării precursorilor androgenici;
- creșterea secreției directe de estrogeni (rar întâlnită).

Mecanismul cel mai frecvent întâlnit îl constituie creșterea aromatizării androgenilor. În urma stimulării permanente a endometriului de către estrogeni, fără a mai exista acțiunea compensatorie a progesteronului, pot apărea modificări ale endometriului, de la hiperplazia simplă la hiperplazia adenomatoasă și la diferite grade de anaplazie, inclusiv carcinomul de endometru.

Diagnostic

Scăderea nivelului de estrogeni se asociază cu o serie de manifestări clinice.

1. Simptome generale

În menopauză cel mai frecvent simptom este apariția „bufeurilor” sau a valurilor de căldură. Aproape 80% dintre femeile care intră în menopauză prezintă acest simptom, iar dintre acestea 30-40% îl consideră o manifestare greu de suportat.

În majoritatea cazurilor, bufeurile încep ca o senzație de presiune asupra craniului, asemănătoare cu o cefalee, care crește progresiv în intensitate. Apoi se instalează o senzație de căldură sau de arsură localizată la față, gât, torace, urmată de transpirații pe tot corpul, dar predominând pe gât, spate, torace și cap. Se pot asocia și palpitații, furnicături și amețeli. Uneori, valurile de căldură sunt precedate de o aură, care trezește femeia din somn, iar dacă se repetă astfel de episoade în cursul nopții pot apărea însonnie, oboseală și iritabilitate. Durata unui episod variază de la 1-2 minute până la 10 minute, în medie fiind de 4 minute. Frecvența episoadelor variază de la 1-2 pe oră până la 1-2 pe săptămână, cel mai adesea fiind de 8-10 în decurs de 24 de ore.

Apariția bufeurilor și a simptomelor de însoțire ale acestora se datorează modificării vasodilatației cutanate, a reducerii temperaturii centrale și a creșterii frecvenței cardiace. Mecanismul exact responsabil pentru apariția valurilor de căldură nu se cunoaște, dar se pare că se datorează unui defect la nivelul sistemului central de termoreglare. În sprijinul acestei teorii vin mai multe observații:

- cele două procese fiziologice majore care însoțesc bufeurile, transpirațiile și vasodilatația cutanată, apar ca urmare a acțiunii a două tipuri diferite de fibre ale sistemului simpatic, respectiv fibrele simpatic colinergice (pentru glandele sudoripare) și fibrele simpatic alfa adrenergice (pentru vasodilatația cutanată); aceste două procese fiziologice sunt declanșate de mecanismul central de termoreglare, care scade temperatura centrală a organismului;

- în cursul bufeurilor, temperatura centrală scade din cauza vasodilatației cutanate și transpirației; dacă bufeurile ar fi fost rezultatul unui fenomen periferic și nu central, mecanismele de reglare a temperaturii corpului ar fi împiedicat o astfel de scădere a temperaturii centrale;

- s-au constatat și modificări ale comportamentului asociate apariției bufeurilor, care constau în mare măsură în nevoia de a sta într-un mediu cu o temperatură scăzută.

Deci, temperatura organismului este reglată în jurul unei valori care se găsește sub controlul centrilor termoreglatori din hipotalamus. Această valoare a temperaturii organismului stabilită de centrul termoreglator este asemănătoare cu un termostat. Valurile de căldură sunt declanșate de o scădere a valorii temperaturii centrale, iar mecanismele de pierdere a căldurii sunt declanșate, astfel încât temperatura centrală a organismului să fie adusă la noua valoare termică stabilită.

Alte simptome care pot apărea în menopauză sunt: parestezii, amețeli, scotoame. Acestea se datorează instabilității sistemului nervos autonom. Pe lângă acestea mai pot fi întâlnite: greață, vărsături, flatulență, anorexie, constipație, diaree și artralгии.

2. Aparatul genital

Alterarea funcției menstruale este primul simptom ce apare în climacteriu, aceasta putând îmbrăca următoarele forme:

- întreruperea bruscă a menstruației este rară, pentru că diminuarea funcției ovariene se face progresiv;

- scăderea progresivă a fluxului menstrual, precum și a duratei menstruației, este mai frecvent întâlnită; neregularitățile menstruale apar mai devreme sau mai târziu, întârzierile în apariția menstruației fiind relativ frecvente;

- la un număr mic de femei putem întâlni apariția unei sângerări menstruale mai frecvente sau mai abundente; aceasta se poate datora unei stimulări continue cu estrogeni (chiar în cantitate mică), fără a fi tamponați de secreția de progesteron, sau poate ascunde o afecțiune organică (hiperplazie endometrială sau carcinom de endometru).

Diagnosticul întreruperii permanente a menstruației este retrospectiv. Amenoreea cu durată de cel puțin 6 luni până la un an stabilește diagnosticul. Rareori reappare sângerare vaginală după un an de amenoree. Reapariția sângerării la o femeie după o perioadă lungă de amenoree este expresia unei afecțiuni organice.

Deficitul estrogenic este urmat de modificări majore la nivelul tractului genital:

- atrofia epitelului genital;
- evidențierea patului capilar;
- rupturile patului capilar sunt urmate de apariția de peteșii și mici sângerări;

- invazia bacteriană locală (vaginita atrofică);
- atrofia colului uterin, care scade în dimensiuni concomitent cu reducerea secreției mucusului cervical;

- atrofia uterului, atât a endometriului, cât și a miometrului; acest proces are un rol benefic în cazul asocierii leiomiomelor, a adenomiozei sau a endometriozei, datorită faptului că stimularea estrogenică nu mai are loc;

- ovarele și trompele scad în dimensiuni;
- structurile de susținere ale tractului genital își pierd tonusul pe măsură ce nivelul estrogenic scade, favorizând relaxarea planșeului pelvin și prolapsul genital.

3. Tractul urinar

Estrogenii joacă un rol important în menținerea troficității epitelului vezicii urinare și uretrei. Deficitul estrogenic este urmat de atrofia epitelului urinar și de apariția cistitei atrofice, a incontinenței urinare, a poliakiuriei și a disuriei.

4. Glandele mamare

La menopauză apare o diminuare a dimensiunilor glandei mamare.

5. Osteoporoza

Osteoporoza este o afecțiune caracterizată prin reducerea structurii osoase, fără modificări în compoziția chimică a osului. Acest deficit se constată, în primul rând, la nivelul osului trabecular și este vizibil în primul rând la nivelul vertebrei și al extremității distale a radiusului. Cu toate că acest proces este întâlnit la toți oamenii o dată cu înaintarea în vârstă, reducerea structurii osoase este accelerată la femei după întreruperea funcției ovariene.

Osteoporoza în menopauză este numită și osteoporoză de tip 1 și este deosebit de severă la femeile care au avut o anexectomie bilaterală precoce. Osteoporoza de tip 2 se întâlnește atât la bărbații, cât și la femeile în vârstă și afectează atât oasele trabeculare, cât și pe cele corticale (figura 2).

	Postmenopauză (tip 1)	De vârstă (tip 2)
Factori epidemiologici		
• vârstă	55-75 ani	> 70 ani
• F/B	6/1	2/1
Fiziologia osului		
• Patogenie	Stimularea osteoblastelor și creșterea resorbției trabecular	Scăderea osteoblastelor și scăderea formării corticale și trabecular
• Osul afectat		
Semne clinice		
• Fracturi	vertebre, antebraț 1/3 distală cap femural	vertebre, antebraț 1/3 proximală și tibie
Teste paraclinice		
• calcemia	normală	normală
• fosfatermia	normală	normală
• fosfataza alcalină	normală	normală
• calciul urinar	creșcut	normal
• absorbția intestinală a Ca	scăzută	scăzută

Figura 2. OSTEOPOROZA.

Oasele care suferă de osteoporoză sunt deosebit de predispușe la fracturi. Sediul cel mai frecvent al fracturilor este: corpul vertebral, humerusul, treimea superioară a femurului, coastele sau treimea distală a antebrațului (figura 3).

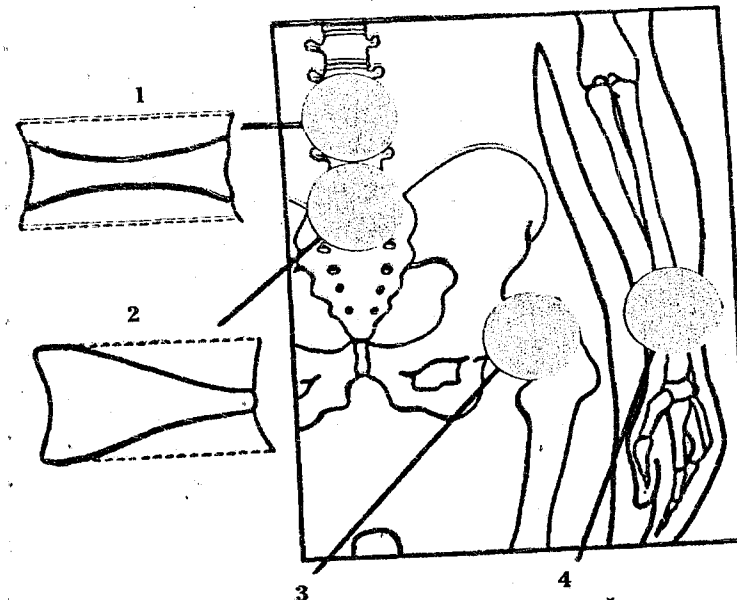


Figura 3. FRACTURILE ÎN OSTEOPOROZĂ.

1), 2) fractură vertebrală; 3) fractură de col femural; 4) fractură a treimii distale a antebrațului.

Mecanismul producerii osteoporozei la menopauză este următorul: monocitele conțin receptori de collagen care le permit să adere de os, iar în urma aderenței lor monocitele eliberează interleukina-1 (IL-1) și citokine, care stimulează activitatea osteoclastelor.

Estrogenii ovarieni și terapia estrogenică de substituție după menopauză au o acțiune protectoare față de instalarea osteoporozei. Este posibil ca estrogenii să aibă un efect direct asupra osului, ținând cont că receptorii estrogenici se găsesc la nivelul osteoblastelor, osteoclastelor, macrofagelor și limfocitelor T. S-a constatat că activitatea IL-1 la nivelul osului este crescută imediat după instalarea menopauzei și rămâne crescută la femeile ce dezvoltă osteoporoza, în timp ce nivelul IL-1 va scădea la valorile din premenopauză în 2-3 ani la femeile ce nu prezintă osteoporoză. Estrogenii au trei acțiuni importante prin care împiedică apariția osteoporozei:

- inhibă eliberarea IL-1 de către monocite;
- blochează direct activitatea osteoclastelor;
- stimulează direct activitatea osteoblastelor.

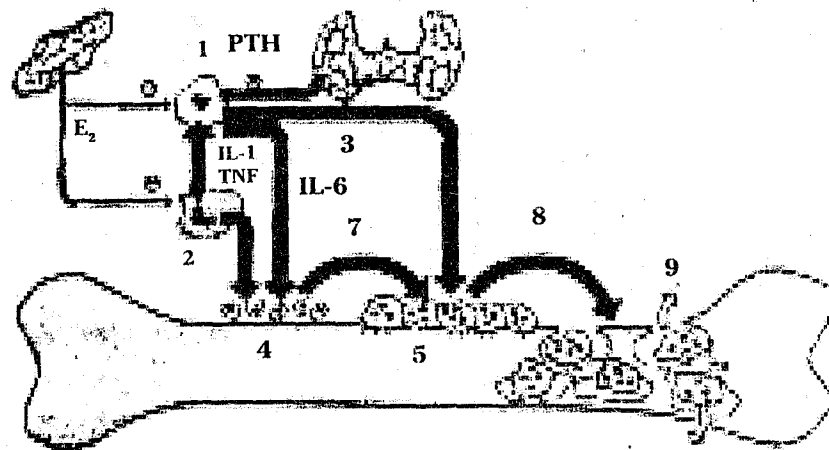
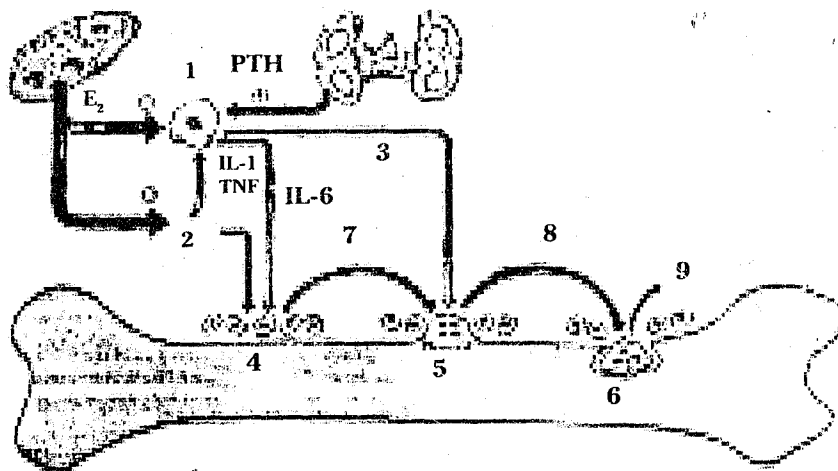


Figura 4. RESORBȚIA OSOASĂ ÎN STĂRILE NORMO-ESTROGENICE.
 1 - osteoblast - celulă medulară; 2 - monocite; 3 - citokine; 4 - precursori ai osteoclastelor; 5 - osteoclaste; 6 - resorbție; 7 - diferențiere; 8 - activare; 9 - matricea himerală.

RESORBȚIA OSOASĂ ÎN STĂRILE CU DEFICIT ESTROGENIC.
 1 - osteoblast - celulă medulară; 2 - monocite; 3 - citokine; 4 - precursori ai osteoclastelor; 5 - osteoclaste; 6 - resorbție; 7 - diferențiere; 8 - activare; 9 - matricea himerală.

Testul care determină prezența osteoporozei este densitometria osoasă.

6. Sistemul cardiovascular

Majoritatea studiilor au demonstrat rolul protector al estrogenilor față de apariția afecțiunilor cardiovasculare și scăderea riscului mortalității feminine datorate acestor afecțiuni cu 50%. Estrogenii împiedică apariția bolii coronariene atât printr-un efect indirect, acționând asupra lipidelor circulante, cât și printr-un efect direct, acționând asupra sistemului vascular. Mecanismele implicate în acțiunea estrogenilor asupra aparatului cardiovascular sunt:

- estrogenii influențează metabolismul hepatic al lipidelor, determinând creșterea HDL și scăderea LDL și a colesterolului total;
- estrogenii determină producerea de către celulele endoteliale a oxidului nitric (NO), care crește guanozin monofosfatul ciclic (GMPc) la nivelul peretelui arterial, acesta fiind responsabil de instalarea vasodilatației;
- NO inhibă aderarea trombocitelor și macrofagelor la endoteliul arterial;
- estrogenii cresc numărul receptorilor muscarinici de la nivelul celulelor endoteliale, determinând instalarea vasodilatației.

Efectul protector al estrogenilor este mai mare la femeile cu factori de risc cardiovascular, de tipul fumatului, obezității, hipertensiunii etc.

7. Tegumentele

La menopauză se constată o subțiere generalizată a tegumentului, însoțită de o pierdere a elasticității. Aceste modificări sunt semnificative în următoarele zone: față, cot, gât și mâini. Modificările tegumentare de la nivelul mâinilor sunt semnificative: tegumentul este foarte subțire, aproape transparent, venele fiind deosebit de proeminate.

Din punct de vedere histologic, s-a constatat o subțiere a epidermului, iar straturile bazale devin inactive. Se constată o scădere a numărului de vase sanguine și o degenerare a fibrelor de colagen și elastice de la nivelul dermului. S-a evidențiat existența unui număr de receptori estrogenici la nivelul tegumentului, acești receptori fiind mai numeroși la nivelul tegumentului feței, sânilor și coapselor.

Administrarea estrogenilor determină:

- îmbunătățirea vascularizației sanguine;
- modificarea conținutului de colagen de la nivelul dermului;
- accelerarea sintezei de acid hialuronic și a conținutului de apă de la nivelul dermului.

La menopauză s-a constatat o diminuare a părului pubian și axilar, uneori fiind posibilă apariția părului deasupra buzei superioare. Toate aceste modificări se datorează scăderii estrogenilor și menținerii unui nivel constant al testosteronului.

8. Modificări psihice

La menopauză s-a evidențiat creșterea incidenței unor stări cum ar fi iritabilitatea, nervozitatea și disforia. Totodată, s-a constatat scăderea libidoului, precum și unele disfuncții sexuale secundare atrofiei genitale.

Cauza modificărilor psihice apărute la menopauză are la bază modificări la nivelul neurotransmițătorilor centrali (ex. alterarea aminelor biogene cerebrale).

Investigațiile paraclinice

1. Un index al activității estrogenice este aprecierea gradului de maturare a celulelor epiteliale vaginale exfoliate. Cel mai utilizat este *indexul de maturare*, care constă în numărarea și aprecierea în procente a trei tipuri de celule scuamoase: celulele parabazale, celulele intermediare și celulele superficiale. Numărul de celule vaginale exfoliate este influențat nu numai de activitatea estrogenică, dar și de:

- nivelul altor hormoni (testosteron, progesteron);
- existența unei inflamații locale (vulvovaginite);
- tratamentul estrogenic local;
- prezența unei sângerări vaginale.

Așadar, se poate afirma că citologia vaginală la menopauză nu reflectă nivelul absolut al estrogenilor, ci mai degrabă variabilitatea influenței asupra epitelului vaginal a hormonilor endogeni și exogeni (estrogeni, progesteron, testosteron).

2. Aprecierea nivelului hormonal este posibilă cu ajutorul tehnicilor radioimunologice sau radioizotopice:

Hormon	Premenopauză	Menopauză
Progesteron	0,47 ng/ml	0,17 ng/ml
DHEA	4,2 ng/ml	1,8 ng/ml
DHEAS	1600 ng/ml	300 ng/ml
Androstenedion	1,5 ng/ml	0,6 ng/ml
Testosteron	0,32 ng/ml	0,25 ng/ml
Estradiol	0,05 ng/ml	0,013 ng/ml

3. Biopsia de endometru după instalarea menopauzei poate evidenția orice modificări de la un endometru atrofice la un endometru moderat proliferativ. Sângerarea în postmenopauză poate apărea în prezența oricăreia dintre aceste forme histologice. Prezența unei hiperplazii glandulare este expresia unei stimulări estrogenice persistente, fie endogene, fie exogene.

4. Ecografia – indicațiile ecografice genitale (abdominale sau vaginale) la menopauză sunt:

- existența unei formațiuni tumorale anexiale;
- evaluarea grosimii endometrului (grosimea normală a endometrului la menopauză variază între 4 mm și 10 mm, în funcție de autorul citat).

Diagnosticul diferențial

Simptomele și semnele caracteristice menopauzei pot fi generate și de alte afecțiuni genitale sau extragenitale. Prezența unor senzații de

căldură care pot fi interpretate în mod eronat ca „bufeuri“ pot fi întâlnite în cazul unor afecțiuni, cum ar fi:

- hipertiroidismul;
- heocromocitomul;
- diabetul zaharat;
- tuberculoza.

Sângerările în premenopauză și menopauză trebuie interpretate cu prudență și evaluate corect, deoarece de multe ori în spatele acestora se poate ascunde un neoplasm genital. Dacă o femeie în apropierea vârstei de 50 de ani constată o creștere a intervalului dintre menstruații asociată cu o scădere a fluxului menstrual, aceasta se datorează involuției caracteristice menopauzei și nu mai necesită o investigație suplimentară. Dacă însă menstruațiile devin mai abundente și mai frecvente sau dacă apar sângerări între menstruații, este necesară efectuarea unei biopsii de endometru.

Rareori la o femeie la care s-a instalat menopauza de peste 6 luni – 1 an apare o sângerare. Aceasta se datorează fie unei terapii de supleție esterogenică, fie unei cauze organice: polip endometrial, hiperplazie de endometru (la femeile obeze) sau carcinom de endometru.

O serie de inflamații vulvovaginale (trichomoniaza, candidoza) pot îmbrăca aspectul clinic al vulvovaginitei atrofice. Dacă pruritul și subțierea mucoasei vaginale sunt singurele manifestări clinice, aplicarea locală de estrogeni poate ajuta în stabilirea diagnosticului. Dacă sunt asociate și leziuni eritematoase sau albicioase ale mucoasei vaginale, este necesară biopsia pentru a înlătura o eventuală neoplazie.

Tratament

Atâta timp cât funcția ovariană este suficientă pentru a menține sângerarea menstruală, nu este necesar în mod obișnuit nici un tratament. Ocazional, este posibil ca unele femei aflate în premenopauză să acuze exacerbarea unor simptome și semne, cum ar fi sindromul premenstrual, sângerările disfuncționale și mastopatiile benigne.

A. Tratamentul hormonal în premenopauză

În cazul exacerbării sindromului premenstrual în premenopauză se pot administra o serie de preparate:

- Orgametril (conține 5 mg de Linestrenol) sau Linestrenol (1 cp – 5 mg) – este un progesteron sintetic în care linestrenolul, după administrarea orală, se transformă în noretisteron, prin care se exercită efectele farmacologice; se poate administra 1 cp/zi timp de 10 zile, din a 16-a zi a ciclului menstrual;

- Medroxiprogesteron (1 cp are 10 mg medroxiprogesteron acetat) – este un derivat semisintetic al progesteronului, care se poate administra câte 1 cp/zi timp de 10 zile, începând din a 16-a zi a ciclului.

Tratamentul durează 2-3 luni.

Sângerările disfuncționale din premenopauză beneficiază de tratamentul cu progestative, ținând cont că în majoritatea cazurilor avem de-a face cu cicluri anovulatorii. Se pot administra:

- Orgametril sau Linstrenol, cu aceeași schemă terapeutică ca cea de mai sus;

- Primolut (derivat de noretisteron), 1 cp - 5 mg, se administrează câte 1 cp/zi timp de 10 zile, din ziua a 16-a a ciclului;

- Utrogestan (progesteron natural), 1 cp - 100 mg, se poate administra atât vaginal, cât și oral, 2-3 cp/zi timp de 10 zile, începând din ziua a 16-a a ciclului;

- derivați de progesteron - Duphaston (didrogesteron) sau Medroxiprogesteron (medroxiprogesteron acetat) - ambele se pot administra câte 1 cp/zi timp de 10 zile, din a 16-a zi a ciclului.

În cazul mastopatiilor benigne este recomandată utilizarea preparatelor progestative și eventual a antigenadotropelor, acestea îmbunătățind sindromul algic. Se pot folosi:

- Mastoprofen, progestativ care se poate administra atât oral, cât și local; în cazul administrării locale se utilizează o aplicație pe zi timp de 20-25 de zile pe lună;

- Danol (Danazol) - substanță antigenadotropă care inhibă sinteza și eliberarea de FSH și LH și care se administrează timp de 3-6 luni în doze de 300 mg pe zi.

B. Tratamentul hormonal în menopauză

Înainte de a discuta modalitatea de administrare a terapiei estrogenice și preparatele administrate în menopauză, vom menționa care sunt complicațiile, indicațiile și contraindicațiile administrării estrogenilor în menopauză.

a. Complicațiile terapiei de substituție

Terapia de substituție estrogenică comportă unele riscuri în cazul folosirii ei pe termen lung. Aceste riscuri se referă la: cancerul de endometru, cancerul mamar, hipertensiunea, boala tromboembolică și alterarea metabolismului lipidelor.

Cancerul de endometru

Rolul terapiei estrogenice în apariția cancerului de endometru reprezintă o problemă care a fost și este în continuare mult studiată. Stimularea estrogenică a endometrului, fără a fi contrabalansată de progesteron, favorizează proliferarea endometrului, apariția hiperplaziei și ulterior a neoplaziei. S-a constatat că există o creștere a riscului de apariție a cancerului de endometru de 2-8 ori în urma terapiei estrogenice, acesta fiind cu atât mai important cu cât se folosesc doze mari de estrogeni și o terapie prelungită.

Cancerul mamar

Vârsta precoce de apariția a menarhei și vârsta tardivă de instalare a menopauzei sunt factori de risc cunoscuți ai cancerului mamar, iar ovariectomia bilaterală precoce asigură protecția în fața acestei afecțiuni. În urma studiilor efectuate în ultimii ani s-au constatat următoarele:

- riscul apariției cancerului mamar în urma folosirii terapiei de substituție estrogenică nu este crescut;

- utilizarea pe o perioadă foarte lungă de timp a terapiei de substituție determină o creștere mică a riscului de apariție a cancerului de sân (de 1,5-2 ori);

- creșterea dozei de estrogeni nu determină creșterea riscului;

- adăugarea unui progestativ nu scade riscul;

- riscul apariției cancerului de sân în urma terapiei de substituție nu este influențat de antecedentele heredocolaterale de neoplasm de sân sau de mastoză fibrochistică.

Hipertensiunea

Nu s-a constatat creșterea riscului apariției hipertensiunii arteriale la femeile cu terapie de substituție, care sunt normotensive.

Boala tromboembolică

Efectele estrogenilor asupra mecanismului de coagulare pot contribui la apariția unei stări generalizate de hipercoagulare. Estrogenii determină următoarele efecte:

• cresc proliferarea endotelială;

• scad fluxul venos;

• cresc coagulabilitatea sângelui;

• determină modificări trombocitare și scăderea numărului de trombocite;

• cresc factorii VII, IX, X;

• scad factorii anticoagulanți, cum ar fi antitrombina III.

Riscuri metabolice

Terapia de substituție estrogenică favorizează următoarele modificări în metabolismul lipidelor:

• creșterea conținutului în colesterol al vezicii biliare, ceea ce poate determina precipitarea acestuia și formarea calculilor biliari;

• scade LDL colesterolul și cresc HDL colesterolul și trigliceridele, ceea ce diminuează riscul de ateroscleroză și de afecțiuni coronariene;

• creșterea trigliceridelor plasmatice la femeile cu deficiențe familiale ale metabolismului lipoproteic.

b. Indicații

Terapia de substituție estrogenică are efecte benefice atât pe termen scurt, diminuând tulburările subiective caracteristice menopauzei, dar și

pe termen lung, prevenind osteoporoza, scăzând accidentele cardiovasculare și anulând atrofia vaginală. Care dintre femeile aflate la menopauză au indicație pentru terapia de substituție estrogenică?

- femei la care menopauza naturală sau artificială s-a instalat înainte de 40 de ani;
- femei cu risc cardiovascular crescut;
- femei la care simptomatologia funcțională este severă.

c. Contraindicații

Următoarele categorii prezintă contraindicații ale administrării terapiei de substituție estrogenică:

- sângerare de cauză neprecizată;
- tromboembolii și tromboflebite;
- afecțiuni coronariene;
- accidente vasculare cerebrale;
- afecțiuni hepatice acute sau cronice;
- carcinom de col, corp și mamar tratat;
- boli vasculare neurooftalmologice;
- diabet zaharat;
- tulburări ale metabolismului lipidic.

Terapia estrogenică poate stimula creșterea celulelor maligne restante după tratamentul unui cancer genital sau mamar, astfel că este prudent să ne abținem de la terapia de substituție în aceste cazuri. Totodată, terapia estrogenică nu trebuie aplicată în cazul în care s-a constatat prezența receptorilor estrogenici la nivelul tumorilor genitale sau s-a constatat că este vorba despre tumori estrogenosecretante.

Administrarea estrogenilor în doze minime, în prezența mastezei fibrochistice sau a endometriozei, nu reprezintă o contraindicație absolută.

d. Preparate și scheme terapeutice în menopauză

Cât va dura tratamentul de substituție estrogenică?

Tratamentul simptomelor vasomotorii caracteristice menopauzei se poate face pe o durată de timp scurtă sau medie. Astfel, avem la dispoziție următoarele variante:

– terapia să dureze inițial 2–3 ani, după care tratamentul poate fi retras progresiv și întrerupt dacă simptomele nu mai reapar; dacă simptomele reapar, tratamentul se va continua până când va putea fi din nou oprit fără să reapeară simptomatologia vasomotorie;

– terapia să dureze inițial 2–3 ani, după care pacienta fie nu dorește întreruperea tratamentului datorită îmbunătățirii simptomatologiei vasomotorii, fie dorește continuarea tratamentului în vederea înlăturării riscului osteoporozei sau a riscului cardiovascular; în aceste situații se poate continua tratamentul de la 3 până la 8 ani.

În cazul profilaxiei osteoporozei și a riscului cardiovascular, administrarea estrogenilor se face pe timp îndelungat, cel puțin 5 ani (alți autori susțin cel puțin 10 ani).

Indiferent dacă administrarea se face pe termen scurt, mediu sau lung, se impune la un moment dat, în cursul terapiei, întreruperea temporară și progresivă a acesteia. Totodată, este posibil ca pe parcursul tratamentului, în cazul femeilor cu uter intact, să apară o hemoragie. Dacă sângerarea este abundentă sau prelungită, se impune o biopsie (fie prin chiuretaj, fie prin histeroscopie). Dacă se constată prezența unei hiperplazii de endometru, se impune întreruperea terapiei de substituție sau administrarea unui progestativ în fiecare zi în care este administrat și estrogenul respectiv. La interval de 3 luni este necesară repetarea biopsiei.

În prezent, majoritatea femeilor la menopauză cu uterul prezent vor beneficia de o terapie care se bazează pe preparate estroprogestative. Administrarea preparatelor pe bază de estrogeni este rezervată femeilor la menopauză care au suferit o histerectomie, dacă nu pot tolera preparatele progesteronice sau dacă fenomenele locale sunt pe primul plan al simptomatologiei. Progestativele din structura preparatelor estroprogestative de substituție au o serie de acțiuni benefice:

- se opun acțiunii estrogenilor asupra endometrului;
- reduc numărul de receptori estrogenici în celulele stromale și glandulare ale endometrului;
- blochează sinteza de ADN indusă de estrogeni;
- induc formarea estradioldehidrogenazei, care transformă estradiolul în estronă (un compus cu o acțiune mai mică);
- induc formarea estrogensulfotransferazei, care transformă estrogenii în estrogeni sulfați, fiind mai rapid eliminați din celulele endometriale.

Administrarea progestativelor se poate asocia cu o serie de efecte adverse: oboseală, depresie, tensiune mamară, balonare abdominală și cefalee.

Preparatele care pot fi utilizate în tratamentul substitutiv la menopauză pot fi împărțite în preparate estrogenice și preparate estroprogestative.

Preparatele estrogenice sunt:

- *Estroferm* – conține beta-estradiol, hormon natural micronizat, 1 cp – 2 mg, se administrează câte 1 cp/zi timp de 28 de zile, fără întrerupere;
- *Estracomb TTS* – estradiol cu administrare transdermică, conține 4 patch-uri dintre care 2 (*Estraderm*) conțin în exclusivitate estradiol, iar celelalte 2 (*Estragest*) conțin estradiol și noretisteron; se aplică 2 plasturi pe săptămână, urmați de o pauză de 1 săptămână, timp de 3 săptămâni;
- *Dermestril* – estradiol cu administrare transdermică, patch-uri de 2,4 sau 8 mg de estradiol; se administrează la fel ca *Estracomb*-ul.
- *Vagiferm* – estradiol cu administrare vaginală, fie sub formă de cremă, fie sub formă de tablete (1 tb – 0,025 mg estradiol); se administrează câte 1–2 cp/zi timp de 2 săptămâni;
- *Colpotrophine* – conține promestrien, un derivat semisintetic de estradiol, care se administrează numai vaginal, câte 1 ovul/zi timp de 10–20 de zile;

• *Ovestin* – conține estriol, care are o acțiune inferioară estradiolului, preparatul fiind util în mod deosebit în tratarea simptomelor locale; se poate administra sub formă de cremă sau ovule, o aplicare de cremă pe zi sau un ovul/zi timp de 2–3 săptămâni, urmat apoi de o aplicare sau 1 ovul de 2 ori pe săptămână; se poate administra și sub formă de tablete, fiecare tabletă conținând 0,25 mg, 1 mg sau 2 mg de estriol; se administrează 4–8 mg/zi timp de 2–3 săptămâni, urmate apoi de 1–2 mg pe zi;

• *Premarin, Prempak, Oestro-feminal, Premosen* – conțin estrogeni sulfoconjugați, extrași din urina de iapă gravidă (ex. Premosen se găsește sub formă de drajeuri, flacoane injectabile și cremă și se poate administra câte 1–2 cp/zi timp de 20 de zile și apoi 10 zile de pauză);

• *Synapause* – conține succinat de estriol, se administrează sub formă orală (1 cp are 2 mg), câte 4 cp/zi timp de 7 zile inițial, apoi 1 cp pe/zi timp de 2–4 săptămâni.

Preparatele estroprogesteronice sunt:

• *Trisequens* – conține estradiol și noretisteron ca preparat secvențial și se administrează câte 1 cp/zi timp de 28 de zile fără întrerupere;

• *Kliogest* – conține estradiol în asociere cu noretisteron, dar ca preparat monofazic, se administrează câte 1 cp/zi timp de 28 de zile fără întrerupere;

• *Climen* – conține estradiol valerat și ciproteron acetat ca preparat secvențial, se administrează câte 1 cp/zi timp de 21 de zile, urmat de 7 zile de pauză;

• *Cyclo-Progynova* – conține estradiol valerat și norgestrel ca preparat secvențial, se administrează câte 1 cp/zi timp de 21 zile, urmat de 7 zile de pauză.

Din multitudinea de preparate ce se pot administra în premenopauză și în menopauză se pune întrebarea pentru care preparat optăm și în funcție de ce criterii. Unele dintre preparatele cu administrare orală se pot da atât femeilor în premenopauză, cât și celor în menopauză recentă: *Trisequens, Cyclo-progynova, Climen*. Dacă femeia este în premenopauză și mai prezintă cicluri menstruale, prima tabletă va fi luată în a 5-a zi a ciclului menstrual timp de 21 zile (în cazul *Cyclo-Progynovei* și *Climenului*), urmată de o pauză de 7 zile sau fără această pauză în cazul *Trisequens*. Dacă femeia nu mai are cicluri menstruale, administrarea poate începe în oricare zi.

Dacă femeia se află în menopauză indusă chirurgical, este indicată administrarea de *Estroferm* sau de *Climen*.

Pentru femeile aflate în menopauză avansată (cel puțin 1 an de la încetarea ciclurilor), se administrează *Kliogest* sau *Synapause*. În cazul preparatelor cu aplicare transdermică, se administrează câte 1 patch la 3 zile (deci 2 patch-uri pe săptămână). *Dermestril* se administrează timp de 3 săptămâni, urmat apoi de o pauză de 1 săptămână. *Estracomb* se administrează 4 săptămâni, dintre care 2 săptămâni patch-uri de *Estraderm* (2 patch-uri pe săptămână) și 2 săptămâni patch-uri de *Estragest* (tot 2 patch-uri pe săptămână). Se poate administra și *Estraderm* singur, 2 patch-uri pe

săptămână timp de 3 săptămâni, urmat de o săptămână pauză. Aceste patch-uri se aplică pe șolduri și pe flancul abdomenului, nu se aplică pe sâni și de două ori în același loc. Dacă femeia are uterul intact și se preferă *Estraderm* sau *Dermestril*, este bine să se administreze și un progestativ în ultimele 10 zile. Dacă simptomatologia locală este intensă, administrarea preparatelor de substituție cu aplicare locală este necesară.

În cursul administrării terapiei de substituție estrogenică este posibil să fie necesară întreruperea acesteia. Aceasta se realizează în următoarele cazuri:

- cefalee instalată brusc, intensă;
- creșterea bruscă a TA;
- tulburări vizuale;
- intervenție chirurgicală;
- semne de tromboflebită a membrelor inferioare sau de tromboembolie;
- apariția icterului.

Alternative la terapia de substituție estrogenică

Terapia de substituție estrogenică este contraindicată în anumite situații. Pentru controlul simptomatologiei subiective și diminuarea riscurilor generate de menopauză, în aceste circumstanțe putem apela la unele medicamente, cum ar fi:

• depo-medroxiprogesteron acetat 150 mg pe lună, intramuscular sau în administrare orală 20–40 mg pe zi, pentru diminuarea valurilor de căldură;

• administrarea de calciu 1000–1500 mg, calciu efervescent 4 cp/zi, sau calciu forte – 2 tablete efervescente/zi, calciu lactic – 4 cp/zi sau calciu și vitamina D – 3 cp/zi.

Prognostic

Prognosticul femeilor la menopauză, la care aceasta nu se manifestă printr-o simptomatologie clinică evidentă, implică numai riscurile obișnuite ale vârstei înaintate. Din acest motiv, terapia de substituție la femeile care nu au nevoie de aceasta poate crea o serie de efecte adverse neplăcute, însoțite de unele riscuri pentru starea de sănătate. La femeile la care menopauza se manifestă din punct de vedere clinic, terapia de substituție corectează simptomatologia subiectivă și obiectivă, ameliorează starea emoțională și previne apariția principalelor tulburări metabolice date de deficitul estrogenic.

HIRSUTISMUL

Definiție

Hirsutismul constă în creșterea excesivă a părului în zonele cutanate „masculine”, adică dependente de secreția hormonilor androgeni (buza superioară, bărbie, urechi, obraji, abdomenul inferior, torace). Implicațiile psihologice și patologice ale hirsutismului sunt importante, el reprezentând mult mai mult decât o simplă problemă cosmetică, pentru că este expresia unui dezechilibru hormonal care generează un exces de hormoni androgeni de origine ovariană, corticosuprarenaliană sau mixtă.

Pilozitatea corpului uman se împarte în trei categorii:

- pilozitatea constituțională – reprezentată de gene, sprâncene, părul capului, al antebrațului; al gambei; acestea nu sunt dependente de nivelul hormonilor circulanți;

- pilozitatea ambisexuală – reprezentată de părul pubian și axilar, se dezvoltă la pubertate și prezintă o mare sensibilitate față de hormonii androgeni;

- pilozitatea masculină – reprezentată de părul care se dezvoltă în teritorii „masculine”, adică pe față, regiunea toracică, abdomenul inferior, șanțul interfesier, fața internă a coapsei, fața externă a brațelor, fața posterioară a falangelor; sunt peri a căror dezvoltare este dependentă de nivelul hormonilor androgeni.

Înainte de apariția pubertății fetița prezintă doar pilozitatea constituțională. O dată cu instalarea pubertății apare pilozitatea ambisexuală, care se datorește creșterii nivelului hormonilor androgeni.

Dezvoltarea excesivă a pilozității la femeie poate îmbrăca diferite grade:

- hipertricoza – pilozitate exagerată în teritorii cutanate „feminine”;
- hirsutismul – a fost menționat anterior;

- virilismul – hirsutismului i se adaugă și alte semne de masculinizare (îngroșarea vocii etc.).

Etiopatogenie

Dezvoltarea pilozității se datorește fie producției excesive de androgeni, fie exacerbării sensibilității foliculului pilos la acțiunea androgenilor. Sursele hormonilor androgeni sunt ovarul, corticosuprarenalele și hormonii exogeni (medicamente). Ficatul este și el implicat, prin conversia unor hormoni de origine gonadică (delta-4-androstedionul și DHEA). Cauzele prezenței hirsutismului pot fi împărțite în:

- afecțiuni ovariene;
- afecțiuni corticosuprarenaliene;
- cauze medicamentoase și idiopatice.

A. Afecțiuni ovariene

Afecțiunile ovariene care pot cauza apariția hirsutismului se pot împărți la rândul lor în afecțiuni netumorale și afecțiuni tumorale.

1. Afecțiuni netumorale

Cea mai frecventă cauză de hirsutism este boala ovarelor polichistice, care se caracterizează prin:

- neregularități menstruale (amenoree, hipomenoree);
- infertilitate;
- obezitate;
- niveluri crescute ale androgenilor;
- creșterea secreției de LH, dar fără existența peak-ului mediociclic.

Cu toate că fiziopatologia acestei afecțiuni nu este pe deplin elucidată, în patogenie ar fi implicate:

- perturbarea axului hipotalamo-hipofizar;
- producția crescută de androgeni de către ovar;
- blocarea sintezei estrogenilor ovarieni.

Indiferent de mecanismul fiziopatologic, rezultatul îl constituie creșterea nivelului androgenilor, ceea ce determină și apariția hirsutismului la 75% din femeile cu această afecțiune.

Alte afecțiuni netumorale ale ovarului asociate cu creșterea nivelului androgenilor sunt: hiperplazia stromală, hipertecoza stromală și hiperplazia cu celule hilare.

Hiperplazia stromală este mai frecvent întâlnită între 50 și 70 de ani și se asociază cu mărirea de volum a ambelor ovare.

Hipertecoza stromală constă în proliferarea stromei cu focare de luteinizare bilaterală. Se datorează deficitului uneia dintre enzimele căilor de biosinteză hormonală ovariană. Rareori, chisturile luteale pot determina virilism și hirsutism.

2. Afecțiuni tumorale

Tumorile ovariene secretante de hormoni androgeni se caracterizează prin apariția rapidă a hirsutismului, amenoreei și semnelor de virilizare. Semnele hiperandrogeniei la femeie sunt: hipertrofia clitoridiană, hipertrofia laringiană, atrofia mamară, exacerbarea libidoului, oligomenoree sau amenoree. Cel mai frecvent hormon androgen secretat de către aceste tumori este testosteronul.

Tumora cu celule Sertoli și tumora cu celule hilare (Leydig) sunt tumorile ovariene cele mai frecvente la care se asociază hirsutismul și virilizarea. Tumorile Sertoli reprezintă mai puțin de 0,5% dintre tumorile ovariene și apar în primul rând la femeile tinere. Tumorile cu celule hilare sunt mai puțin frecvente și se întâlnesc la femeile în vârstă. Alte tumori ovariene la care apare hirsutismul sunt:

- ginandroblastomul;
- unele tumori cu celule germinative;
- gonadoblastomul.

O altă categorie aparte de tumori ovariene androgenice este reprezentată de tumorile ovariene cu stromă funcțională, în care celulele tumorale nu secretă în mod direct hormoni steroidieni, ci stimulează secreția hormonilor steroidieni de către stroma ovariană. Aceste tumori pot fi benigne sau maligne (hiperplazia stromală, hipertecoza stromală).

B. Afecțiuni corticosuprarenaliene

Afecțiunile corticosuprarenaliene care pot determina apariția hirsutismului sunt:

- tumorile;
- deficitul enzimatic;
- stimularea excesivă a glandei corticosuprarenale.

Principalul androgen produs de către tumorile corticosuprarenaliene este DHEAS (dehidroepiandrosteronul sulfat). Sindromul Cushing poate apărea ca urmare a trei cauze:

- tumora de corticosuprarenală;
- producerea în exces de ACTH de către o tumoră nehipofizară;
- producerea în exces de ACTH de către hipofiză (boala Cushing).

Deficitul enzimatic al unor enzime implicate în producerea hormonilor corticosuprarenalieni este urmat de apariția hiperplaziei corticosuprarenale. Aceste afecțiuni sunt autosomal recesive. Cea mai frecventă formă întâlnită este caracterizată prin deficitul de 21-hidroxilază. Alte forme sunt reprezentate de deficitul de 11-beta-hidroxilază, care se caracterizează prin creșterea testosteronului și a deoxicortisolului și deficitul de 3-beta-dehidrogenază, care poate conduce la creșterea DHEA și DHEAS. Hiperplazia corticosuprarenaliană se manifestă de obicei din perioada neonatală, dar uneori forme ușoare ale deficitului enzimatic pot rămâne nediagnosticate până la pubertate, când apar hirsutismul, amenoreea sau virilizarea.

Activitatea excesivă a glandei corticosuprarenale în absența tumorilor sau deficitului enzimatic poate fi sursa producerii în exces a androgenilor. Cauza acestei activități excesive nu este clară, dar pot fi implicați următorii factori: stresul, deficitul enzimatic în formă ușoară, hiperprolactinemia.

C. Medicamente

Sursele exogene de androgeni pot determina apariția hirsutismului. Metiltestosteronul, danazolul și unii steroidi anabolizanți, ca oxandrolonul, pot determina apariția hirsutismului.

D. Hirsutismul idiopatic

Hirsutismul care apare în absența unei disfuncții ovariene sau corticosuprarenaliene sau în absența unei surse exogene de hormoni steroidieni se numește hirsutism idiopatic. Când sunt prezente niveluri normale ale testosteronului, DHEAS, dihidrotestosteronului și androstenedionului, creșterea metabolismului periferic al androgenilor poate fi făcut responsabil de apariția hirsutismului.

Cauzele hirsutismului androgen-dependent:

Ovarian:

- tumori (tumora cu celule Leydig, tumora cu celule hilare, tumora cu celule germinative, gonadoblastomul, tumora cu celule Sertoli etc.);

- rezistența la insulină.

Corticosuprarenalian:

- hiperplazia congenitală corticosuprarenaliană;

- sindromul Cushing;

- tumori ectopice secretante de ACTH;

- tumori corticosuprarenaliene.

Ovariene și corticosuprarenaliene:

- sindromul ovarelor polichistice;

- hiperandrogenismul funcțional.

Fiziologia androgenilor

Androgenii sunt hormoni steroidi care stimulează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare masculine și favorizează creșterea și dezvoltarea pilozității sexuale. Principalii androgeni sunt: dihidrotestosteronul, testosteronul, DHEA, DHEAS și androstenedionul. Androgenii sunt produși de: ovare (celulele stromei și celulele hilului), suprarenala și, prin conversia periferică (în ficat) a androgenilor delta 4, androstenedionul și DHEA. Pentru a înțelege patogenia hirsutismului, este necesar să fie menționate câteva date legate de fiziologia acestor hormoni: sursele de secreție, modul de acțiune, căile metabolice și interrelația cu alți hormoni steroidieni.

a. *Secreția ovariană de androgeni*

Androgenii sunt secretați de către ovar ca precursori în sinteza estrogenilor. Sub influența secreției de LH, celulele tecale ale foliculului

secundar produc androstenedionul și testosteronul, iar sub influența FSH celulele granuloasei vor transforma prin aromatizare acești androgeni în estrogeni (estronă și estradiol). Această legătură dintre hormonii gonadotropi și celulele foliculare se corelează cu observația că în cazul ciclurilor anovulatorii are loc o creștere a androgenilor. În cazul ciclurilor anovulatorii are loc o creștere a nivelului de LH, care va determina la rândul ei o creștere a producerii de testosteron și androstenedion de către celulele teceale, în timp ce nivelul relativ scăzut al FSH-ului determină o scădere a convertirii acestor androgeni în estrogeni. Așadar, anovulația poate determina creșterea nivelului de testosteron și androstenedion, ce se poate manifesta prin apariția hirsutismului, anovulație și infertilitate.

b. Secreția corticosuprarenală de androgeni

Androgenii sunt produși de către corticosuprarenală ca intermediari în formarea cortizolului. Ca urmare, atunci când producția de cortizol este crescută ca în cazul sindromului Cushing, producția de androgeni de către corticosuprarenală este la rândul ei crescută și poate determina apariția hirsutismului.

În cazul deficitului unor enzime implicate în lanțul de sinteză al cortizolului (21-hidroxilaza, 11-beta-hidroxilaza, 3-beta-dehidrogenaza), are loc blocarea sintezei acestuia din urmă. Ca urmare, are loc o creștere a secreției de ACTH, ceea ce determină creșterea producerii unor intermediari ai biosintezei cortizolului. Din cauza deficitului enzimatic, acești intermediari nu pot fi utilizați pentru producerea de cortizol, ci sunt șunțați către producerea de androgeni. Dacă deficitul enzimatic se manifestă în perioada neonatală, atunci se constată prezența organelor genitale interne ambigue la fetițe. Dacă deficitul enzimatic se manifestă mai târziu, se constată instalarea hirsutismului.

c. Testosteronul

Testosteronul reprezintă unul dintre principalii androgeni, al doilea ca potență în ceea ce privește efectele sale, după dihidrotestosteron. Ovarul și glanda corticosuprarenală contribuie în mod egal la producția de testosteron, fiecare asigurând 25% din nivelul total circulant. Restul de 50% al testosteronului circulant provine în urma convertirii periferice a androstenedionului. La femeia normală, 99% din testosteron este legat de proteine, din care 80% este legat de o globulină, 19% legat de albumină, iar 1% este liber. La femeile cu hirsutism se constată o creștere a fracțiunii libere a testosteronului (până la 2-3%), concomitent cu o scădere a producerii globulinei sexuale de către ficat.

d. Dihidrotestosteronul

Cu toate că dihidrotestosteronul este produs atât de ovar, cât și de corticosuprarenală, majoritatea dihidrotestosteronului este produsă ca urmare a conversiei periferice a testosteronului sub acțiunea 5-alfa-reductazei. La nivelul foliculului pilos dihidrotestosteronul acționează astfel: intră în celulă, se leagă de receptorii citosolici, pătrunde apoi în nucleu, unde se leagă de ADN, favorizând astfel creșterea părului.

e. Androstenedionul

Androstenedionul, unul dintre 17-cetosteroidi, este produs aproape în exclusivitate în ovar și corticosuprarenală (aproape 90%), iar restul de 10% este produs în țesuturile periferice. Este în principal legat de albumină și secundar de globulină.

f. DHEA și DHEAS

DHEA și DHEAS sunt doi androgeni slabi. DHEA este în primul rând produs de corticosuprarenală (60-70%), iar restul este produs de ovar. DHEAS este produs aproape în exclusivitate de corticosuprarenală și circulă în concentrații crescute.

Fiziologia dezvoltării pilozității

Foliculul pilos împreună cu glanda sa sebacee sunt sensibili la acțiunea hormonilor androgeni: Testosteronul și dihidrotestosteronul pot iniția creșterea pilozității, favorizând totodată creșterea diametrului și a pigmentării părului. Pe de altă parte, estrogenii pot întârzia creșterea părului și pot determina o diminuare a pigmentării.

Creșterea și dezvoltarea foliculului pilos pot fi influențate și de factori genetici. Cu toate că atât femeile, cât și bărbații se nasc cu un număr egal de foliculi piloși, s-a constatat existența unor diferențe rasiale și etnice în ceea ce privește concentrația foliculilor piloși. Albii au un număr mai mare de foliculi piloși decât populația de culoare.

Creșterea pilozității este ciclică. Cele trei faze ale creșterii părului sunt:

- faza de creștere;
- faza de involuție rapidă;
- faza de inactivitate.

Lungimea părului este determinată de durata relativă a fazei de creștere și a fazei de inactivitate și variază în funcție de diferitele zone ale organismului. Astfel, părul capului are o fază de creștere lungă (de la 2 la 6 ani) și o fază de inactivitate scurtă, în timp ce părul scurt, cum ar fi cel de la sprâncene, are o fază de inactivitate lungă și o fază de creștere scurtă.

Foliculul pilos începe să se dezvolte încă din luna a 2-a de viață intrauterină, iar până la naștere copilul are toți foliculii piloși. Inițial, părul prezintă următoarele caractere: este fin, subțire, scurt și slab pigmentat. După instalarea pubertății are loc o creștere a nivelului hormonilor androgeni, ceea ce va determina transformarea pilozității inițiale în păr definitiv, care are următoarele caractere: este lung, gros și intens pigmentat.

Abundența părului definitiv depinde de cantitatea de androgeni existentă și de sensibilitatea tegumentului la acești hormoni. Atât cantitatea de androgeni existentă, cât și sensibilitatea tegumentului la androgeni sunt în parte caracteristici ereditare. Astfel, majoritatea femeilor cu hirsutism au în antecedentele familiale cazuri cu pilozitate în exces.

Tegumentul și foliculul pilos sunt androgen sensibile și au capacitatea de a metaboliza hormonii androgeni. DHEA, androstenedionul și testoste-

ronul intră în celulele țintă, unde sunt reduse la dihidrotestosteron de către 5-alfa-reductază. Dihidrotestosteronul se leagă de un receptor proteic citoplasmatic care transportă androgenul în nucleu, unde se leagă de cromatină și astfel are loc inițierea transcripției materialului genetic stocat. Astfel, la nivelul foliculului pilos are loc stimularea creșterii părului. La femeile cu hirsutism conversia metabolică a androgenilor în dihidrotestosteron este mult accelerată.

Diagnostic

Anamneza este foarte importantă, putând orienta diagnosticul:

– putem exclude ingestia unor medicamente (diazoxid, minoxidil, glucocorticoizi, fenitoin);

– caracterul menstruației – dacă bolnava prezintă de foarte mult timp menstruații neregulate cu apariția lentă a hirsutismului de la pubertate, este vorba, foarte probabil, de sindromul ovarelor polichistice; dacă bolnava prezintă menstruații regulate și se constată de puțin timp apariția neregularităților menstruale concomitent cu instalarea amenoreei și hirsutismului, atunci este vorba foarte probabil de o tumoră producătoare de androgeni;

– vârsta bolnavei în momentul instalării hirsutismului este foarte importantă, pentru că anomaliile genetice (mozaicul) determină apariția semnelor stimulării androgenice la pubertate; instalarea hirsutismului înainte de instalarea pubertății se datorează hiperplaziei corticosuprarenaliene sau tumorilor secretante de androgeni.

Examenul obiectiv poate pune în evidență:

– diferențierea între hipertricoză și hirsutism;

– prezența sindromului Cushing: obezitate, depunerea țesutului adipos la nivelul zonelor supraclaviculare, gât, față, pliuri cutanate largi;

– semnele hipotiroidismului: îngroșarea tegumentului buzei, degetelor, letargie, intoleranța la frig, constipație, modificarea vocii;

– examenul genital poate pune în evidență mărirea ca volum a ovarelor; dacă este bilaterală, poate fi vorba de sindromul ovarelor polichistice, dacă este unilaterală, poate fi vorba de o tumoră ovariană secretantă de androgeni.

Investigațiile paraclinice urmăresc punerea în evidență în primul rând a unei cauze tumorale a hirsutismului.

1. Primele determinări trebuie făcute pentru testosteronul seric total și DHEAS. Valori crescute ale DHEAS seric sau creșterea 17-cetosteroidilor urinari indică posibilă prezență a unei formațiuni tumorale corticosuprarenaliene (în ultima perioadă s-a renunțat la 17-cetosteroidii urinari). Dacă nivelul DHEAS este crescut, atunci fie se determină nivelul cortizolului în urina din 24 de ore, fie se face testul de supresie la dexametazonă.

Valorile crescute ale testosteronului total (peste 200 ng/dl) pot fi expresia unei tumori ovariene sau a unei tumori corticosuprarenaliene producătoare

de androgeni. Dacă examenul genital evidențiază o formațiune tumorală anexială, iar ecografia confirmă existența unei formațiuni ovariene, atunci se impune laparotomia. Dacă nivelul testosteronului total este crescut, dar examenul obiectiv și ecografia genitală nu evidențiază o formațiune tumorală anexială, atunci se impune efectuarea unei tomografii computerizate (TC) sau a unui examen de rezonanță magnetică nucleară (RMN) pentru a evidenția o tumoră corticosuprarenaliană.

2. Sindromul Cushing poate fi pus în evidență prin efectuarea *testului de supresie la dexametazonă nocturn*. Acesta constă în determinarea nivelului de cortizol plasmatic dimineța, apoi la ora 23.00 se administrează dexametazonă oral, 1 mg. Determinarea nivelului de cortizol se face la ora 8.00 în ziua următoare. La pacientele normale nivelul cortizolului va fi mai mic de 5 ng/dl, în timp ce la cele cu sindrom Cushing nivelul cortizolului va fi redus, dar nu mai mic de 5 ng/dl.

Un alt test prin care putem pune în evidență existența sindromului Cushing este măsurarea cortizolului liber în urina din 24 de ore. Valori mari de 250 ng/dl se întâlnesc în cazul sindromului Cushing.

Dacă aceste două teste dau rezultate ce nu sunt complet edificatoare, se poate face testul de supresie la dexametazonă cu doză scăzută. Se măsoară 17-hidroxicetosteroidii în urina din 24 de ore, după care se administrează două zile consecutiv câte 0,5 mg la 6 ore oral. În a doua zi se determină nivelul 17-OH-cetosteroidilor în urina din 24 de ore, iar dacă nivelul acestora este mai mare de 3 mg/dl, atunci se consideră că este vorba de sindromul Cushing.

Dacă s-a diagnosticat existența unui sindrom Cushing, este necesară în continuare identificarea cauzei: poate fi vorba fie de un hipercorticism ACTH dependent generat de producerea în exces a ACTH-ului de către hipofiză (boala Cushing) sau de o tumoră nehipofizară, fie de un hipercorticism ACTH independent secundar unei tumori corticosuprarenaliene. Diferențierea dintre boala Cushing și o tumoră nehipofizară secretantă de ACTH se face prin administrarea de CRH (corticotropin releasing hormone); dacă aceasta este urmată de creșterea secreției de ACTH, este vorba despre boala Cushing. Dacă avem de-a face cu un hipercorticism ACTH independent datorat unei afecțiuni primare corticosuprarenaliene, atunci nivelul bazal al ACTH-ului este foarte scăzut, aproape nedetectabil. În plus, se mai poate apela la TC, RMN pentru confirmarea unei tumori hipofizare sau a unei tumori corticosuprarenaliene, sau a unei tumori pulmonare (sediul cel mai frecvent al unei secreții ectopice a ACTH-ului).

3. Hiperplazia corticosuprarenaliană se poate manifesta din perioada neonatală sau la pubertate. Cea mai frecventă formă clinică întâlnită se datorează deficienței 21-hidroxilazei. Pentru diagnosticul hiperplaziei corticosuprarenaliene instalate la pubertate pot fi folosite două teste paraclinice: determinarea 17-hidroxiprogesteronului bazal și testul de stimulare a ACTH-ului.

Determinarea plasmatică a 17-OH-progesteronului este cel mai precis test paraclinic de diagnosticare a acestei afecțiuni. Se determină nivelul acestui hormon dimineața, femeia aflându-se în faza foliculară a ciclului. Valorile normale sunt mai mici de 200 ng/dl, în timp ce valori peste 1000 ng/dl sunt sugestive pentru existența afecțiunii. Valorile cuprinse între 200 și 1000 necesită investigarea în continuare, prin efectuarea testului de stimulare la ACTH. Administrarea ACTH-ului determină o creștere a 17-OH-progesteronului. După injectarea de ACTH sintetic intravenos (250 micrograme) se măsoară la un interval de 30 de minute nivelul de 17-OH-progesteron. Valorile sub 400 ng/dl sunt considerate normale, în timp ce valorile de peste 400 ng/dl sunt expresia existenței hiperplaziei.

4. Determinarea nivelului de FSH, LH și prolactină, alături de dozarea androstenedionului, DHEA sunt utile în cazul sindromului ovarelor polichistice.

Diagnostic diferențial

Hirsutismul trebuie diferențiat de hipertricoză și virilism, pentru că tratamentul și etiologia acestor afecțiuni poate fi diferită de a hirsutismului.

Virilismul se caracterizează prin modificări mult mai importante decât cele întâlnite în cazul hirsutismului: acnee, tegumente seboreice, alopecie temporală, clitoromegalie, îngroșarea vocii, dezvoltarea sistemului muscular, atrofia sânilor. Uneori, un sindrom de virilizare poate apărea în cazul utilizării îndelungate a 19-norsteroidilor, fie singuri, fie sub formă de contraceptive orale combinate.

În cazul hipertricozei părul este fin, iar creșterea și dezvoltarea lui se poate datora eredității, traumatismelor tegumentare repetate, anumitor medicamente (fenitoină, diazoxid, streptomycină, penicilamină, minoxidil), unor afecțiuni (porfiria, hipotiroidia, dermatomiozita, acromegalia).

Tratament

Terapia hirsutismului se face în funcție de forma clinică (ușoară, medie, severă) și de cauza care stă la baza apariției acestuia. Tumorile ovariene sau corticosuprarenaliene vor beneficia de tratamentul chirurgical.

Bolnavele cu hiperplazie corticosuprarenaliană congenitală sau dobândită vor beneficia de un tratament cu hidrocortizon pentru scăderea nivelului de ACTH.

Bolnavele cu boală Cushing vor beneficia de tratamentul chirurgical (hipofizectomie transsfenoidală) sau de iradiere hipofizară. Dacă este vorba de un sindrom Cushing generat de o tumoră corticosuprarenaliană, se impune tratamentul chirurgical.

În majoritatea cazurilor de hirsutism nu se poate depista o cauză specifică. Excesul androgenic poate fi datorat fie ovarului, fie corticosuprarenalei, fie ambelor glande. Tratamentul medical al hirsutismului este urmat de un răspuns favorabil în 25% până la 95% dintre cazuri și are la bază folosirea următoarelor medicamente:

- contraceptive orale;
- progestative de sinteză;
- spironolactonă;
- analogi de GnRH;
- corticosteroidi.

Obiectivele terapiei medicamentoase sunt:

- scăderea producției de androgeni;
- creșterea clearance-ului metabolic al androgenilor;
- blocarea competitivă a receptorilor androgenici;
- inhibarea sau blocarea enzimelor implicate în producerea în periferie a testosteronului sau în conversia testosteronului în dihidrotestosteron.

1. Contraceptive orale combinate

Folosirea contraceptivelor se adresează în primul rând femeilor care nu-și doresc o sarcină. Contraceptivele combinate conțin atât estrogeni, cât și progesteron și împiedică ovulația prin inhibarea secreției de hormoni gonadotropi (FSH și LH). Suprimarea secreției de LH determină scăderea steroidogenezei ovariene, care are drept urmare scăderea producției de testosteron de către ovar. Pe lângă acest mecanism, efectul contraceptivelor orale combinate în tratamentul hirsutismului mai are la bază următoarele:

- componenta estrogenică determină creșterea globulinei plasmatic de care se leagă testosteronul, astfel încât forma liberă (nefixată) a acestuia, care este responsabilă de efectele lui, este în cantitate redusă;
- scade nivelul DHEAS, scăzând astfel posibilitatea convertirii acestuia în periferie în produși androgenici mai puternici.

Sunt folosite contraceptivele orale minidozate, care conțin progestative lipsite de efecte androgenice sau chiar cu efect antiandrogen (ciproteron acetat):

- Marvelon (conține etinilestradiol și desogestrel);
- Femoden (conține etinilestradiol și gestoden);
- Cilest (conține etinil estradiol și norgestimat);
- Triminulet (este un preparat trifazic care conține gestoden ca progestativ);

– Diane 35 (conține etinilestradiol și ciproteron acetat). Ciproteronul acetat se poate administra oral în fiecare zi (preparatul se numește Androcur) câte o capsulă pe zi, din ziua a 6-a până în ziua a 16-a a ciclului, sau intramuscular o injecție pe lună; este obligatorie și administrarea concomitentă a etinilestradiolului câte o capsulă pe zi timp de 16 zile. Efectele antiandrogenice se datorează deplasării dihidrotestosteronului de pe receptorii periferici și reducerii activității 5-alfa reductazei din piele, precum și supresiei gonadotropilor.

2. Progestativele de sinteză

Progestativele de sinteză se pot administra femeilor care au contra-indicații la administrarea estrogenilor. Cel mai utilizat este medroxiopro-

gesteron-acetatul, care se poate administra fie oral (2-3 capsule pe zi), din ziua a 5-a până în ziua a 21-a a ciclului, fie intramuscular (Depot-Provera), 150 mg la 3 luni. Mecanismul de acțiune a acestor preparate:

- scade producerea de LH, ceea ce duce la scăderea producerii de testosteron;
- crește clearance-ul metabolic al testosteronului.

3. Spironolactona

Spironolactona este un antagonist aldosteronic utilizat în mod uzual în tratamentul hipertensiunii arteriale, dar care poate fi folosit și în tratamentul hirsutismului. Are proprietăți antiandrogenice, acestea exercitându-se astfel:

- la nivelul foliculului pilos blochează receptorii androgenici și deplasează dihidrotestosteronul de pe aceștia;
- inhibă citocrom P-450 monooxigenaza, care este necesară în biosinteza androgenilor la nivel ovarian și corticosuprarenalian.

Se administrează în doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi, iar efectele clinice se pot observa în 2-5 luni.

4. Analogi de GnRH

Analogii de GnRH inhibă secreția de către hipofiză a hormonilor gonadotropi, FSH și LH, inhibând astfel secreția androgenilor și estrogenilor de către ovar. Pe parcursul tratamentului are loc scăderea nivelului de estradiol, testosteron și androstenedion, dar androgenii de origine corticosuprarenaliană nu sunt influențați. Acțiunea lor este reversibilă.

Acești compuși sunt utili atât în cazul hirsutismului moderat sau sever de origine ovariană, cât și în cazul hiperandrogenismului secundar rezistenței la insulină.

Dintre analogii de GnRH menționăm:

- Suprefact (conține buserelină acetat) – se administrează subcutanat;
- Zoladex (conține buserelină) – se administrează prin pulverizare nazală;
- Lucrin (conține goserelină) – se administrează subcutanat;
- Decapeptyl (conține triptorelină) – se administrează prin pulverizare nazală sau subcutanat.

5. Dexametazona

Dexametazona se utilizează în tratamentul hirsutismului de origine corticosuprarenaliană. Se administrează dexametazonă în doze scăzute, 0,5-1 mg oral noaptea. Terapia necesită monitorizarea nivelului de cortizol pentru a preveni o eventuală supresie a axului hipofizoovarian.

Dintre toate aceste preparate vom opta pentru:

- în cazul hirsutismului de origine ovariană, ca medicație de primă linie vom folosi contraceptivele orale combinate (în primul rând Diane 35); dacă pacienta prezintă contraindicații la folosirea estrogenilor vom folosi progestativele;

• în formele rebele la tratamentul estroprogestativ, precum și în cazul hiperandrogeniei secundare rezistenței la insulină, putem să optăm pentru analogii de GnRH;

• în cazul hirsutismului de origine corticosuprarenaliană vom administra dexametazonă.

Prognostic

Efectele terapiei apar la un interval de 6-12 săptămâni de la inițierea tratamentului și constau în absența apariției pilozității în zonele în care, în mod normal, nu ar trebui să existe, dar dispariția totală a pilozității din aceste zone nu va fi posibilă. Îndepărtarea permanentă a pilozității se poate face prin electroliză (electrocoagularea rădăcinii părului) sau prin depilare.

Dacă în urma tratamentului medical are loc scăderea nivelului androgenilor, dar nu are loc reducerea pilozității, atunci există următoarele opțiuni:

- creșterea dozei medicamentului folosit;
- înlocuirea medicamentului utilizat cu altul;
- adăugarea la medicamentul folosit a unui alt medicament.

ELEMENTE DE REPRODUCERE UMANĂ ASISTATĂ (ASISTENȚĂ MEDICALĂ LA PROCREERE)

Definiție

Tehnicile de reproducere umană asistată (R.U.A.) reprezintă acele tehnici sau metode de laborator care permit obținerea unui ou uman cu ajutorul unor metode artificiale, dezvoltarea sa în primele zile, până la transferul său în uterul matern, ajungându-se la o sarcină ce poate fi dusă la termen sau cât mai aproape de termen.

R.U.A. implică o deosebită responsabilitate din partea personalului medical, precum și asumarea unor riscuri din partea cuplului care apelează la una dintre aceste metode.

Indicațiile R.U.A.

R.U.A. este folosită ca ultimă metodă în diverse cazuri de infertilitate:

I. Infertilitatea de cauză masculină

1. În aspermie, singura posibilitate a cuplului de a avea copii (în afară de adopție) o reprezintă inseminarea cu spermă de la un donor.

2. Sindromul Kartagener (sindromul cililor imobili), în care spermatozoidii sunt complet imobili.

În cazul altor anomalii ale spermei situația este mai complexă.

Dacă există doar o reducere moderată în numărul, mobilitatea sau morfologia spermatozoidilor, cu timpul poate apărea și o sarcină spontană. Inseminarea intrauterină poate fi o alternativă dacă s-au evidențiat anomalii ale interacțiunii dintre spermatozoidi și mucusul cervical și există posibilitatea prelucrării spermei. Dacă nu se pot obține 10^6 spermatozoidi prin

oricare metodă de preparare, atunci alternativa este inseminarea cu spermă de la un donor.

Dintre tehnicile R.U.A. cea mai indicată metodă în cazul infertilității de cauză masculină este injectarea intracitoplasmatică a spermatozoidilor (I.C.S.I.).

II. Infertilitate de cauză tubară

1. Femei care prezintă salpingectomie bilaterală;

2. Femei cu sterilizare tubară.

În acest caz trebuie făcută alegerea între o metodă R.U.A. și o încercare de chirurgie tubară reconstructivă. Studii recente au arătat că rata de *take home baby* în cazul chirurgiei reconstructive tubare este de aproximativ 54,4% (Sieglar și colab., 1994), comparativ cu numai 18–20% în cazul metodelor R.U.A. Bineînțeles că succesul chirurgiei reconstructive tubare depinde de lungimea trompei rămase, localizarea anastomozei, alți factori de infertilitate și de experiența chirurgului.

3. Obstrucție tubară postinflamatorie.

În obstrucția tubară proximală rata sarcinilor obținute prin tehnici R.U.A. este mai mare decât cea obținută prin chirurgie tubară. În cazul obstrucției tubare distale cel mai important factor care determină succesul sau eșecul unei proceduri R.U.A. este selecția pacientelor. Au fost identificați 5 factori de prognostic: extensia și natura aderențelor, diametrul hidrosalpinxului, aspectul microscopic al mucoasei tubare și grosimea pereților tubari. Pacientele cu hidrosalpinx bilateral cu pereți subțiri, cu aderențe minime și subțiri și cu ovare libere sunt cele mai bine tratate chirurgical. În celelalte cazuri tehnicile R.U.A. oferă un prognostic mai bun. Dar în aceste cazuri trompele trebuie îndepărtate (prin laparoscopie sau laparotomie) înainte de producerea asistată, pentru a preveni apariția unei sarcini ectopice, prin aspirarea embrionului introdus în uter.

4. Aderențe peritubare cu trompe permeabile, mai ales dacă ovarul este aderent la ligamentul larg – fertilizarea *in vitro* /embriotransferul este metoda de elecție.

5. Pacientele cu neosalpingostomie în antecedente

Dacă rezultatul chirurgiei tubare este bun și s-a obținut o neostoma permeabilă, iar aderențele sunt minime, femeia trebuie încurajată să aștepte cel puțin 2 ani înainte de a încerca fertilizarea *in vitro* (embriotransfer). Dacă se reface hidrosalpinxul, șansele ca o nouă intervenție reconstructivă să aibă succes sunt foarte reduse și de aceea tratamentul de elecție este fertilizarea *in vitro* (embriotransfer).

III. Infertilitatea inexplicabilă

Infertilitatea este considerată „inexplicabilă” dacă spermograma este normală, la cel puțin două analize, trompele sunt permeabile, pelvisul are un aspect normal (aspect histerosalpingografic, dar mai bine evidențiat laparoscopic), iar ovulația a fost certificată printr-o metodă uzuală.

Multe centre de infertilitate adaugă absența corpiilor antispermatici și un test postcoital normal.

Cele mai multe cupluri cu infertilitate de cauză necunoscută vor concepe spontan în 10 ani sau mai mulți, în cele mai multe cazuri fiind vorba mai degrabă de o subfertilitate decât de sterilitate. Cu toate acestea, un procent din acest grup nu va concepe niciodată și sunt candidați pentru una dintre tehnicile R.U.A.

IV. Endometrioza

Rezultatele fertilizării *in vitro* sau/și GIFT sunt identice la pacientele cu endometrioza ușoară și severă. Cu toate acestea, endometrioza severă se pare că reduce numărul ovocitelor recoltate și posibil ratele de fertilizare și implantare. Rezolvarea chirurgicală a unui endometriom în vederea pregătirii fertilizării *in vitro* a fost propusă, deși este neclar dacă acest lucru îmbunătățește ratele de fertilizare și implantare.

V. Alți factori

În plus față de criteriile clinice, trebuie luați în considerare și alți factori atunci când se indică o metodă R.U.A.

1. Vârsta partenerilor.

În multe cazuri, o femeie peste 35 de ani nu trebuie să aștepte 2 ani pentru a vedea rezultatele chirurgiei tubare și pentru a aștepta apariția sarcinii spontane. O astfel de pacientă cu boală tubară trebuie tratată cu un număr arbitrar de IVF/ET, care dacă nu au succes pot fi urmate de chirurgie reconstructivă tubară.

2. Costul procedurii.

3. Dorința pacientei.

Unele paciente au o frică majoră față de operație, iar decizia finală, în ciuda argumentelor științifice, o ia femeia.

Etapele pregătirii femeii pentru metodele de R.U.A.

Primul obiectiv care trebuie îndeplinit este existența unui laborator dotat corespunzător:

– ecograf cu sondă vaginală pentru monitorizarea foliculară și recoltarea ovulelor;

– microscop și instrumente necesare realizării fecundației *in vitro*;

– medii de cultură pentru dezvoltarea oului în primele zile de la realizarea fecundației;

– criostat necesar congelării și prezervării embrionilor;

– instrumentar pentru efectuarea transferului de embrioni.

R.U.A. implică efectuarea unor investigații prelabile asupra cuplului infertil:

a) investigații generale și în plus teste pentru hepatita epidermică, HIV etc.;

b) histerosalpingografie dinamică;

c) ecografie vaginală;

d) dozări hormonale.

• în zilele 14 și 21 dozări de:

– estradiol;

– LH, FSH;

– progesteron;

– prolactină.

• în ziua a doua dozările de LH-FSH.

e) monitorizarea foliculului în zilele 7, 9, 11;

f) histeroscopie și laparoscopie;

g) spermogramă;

h) secreție vaginală – bacteriană, parazitară, pentru *Chlamydia trachomatis*.

Odată efectuate aceste investigații și stabilită cauza infertilității cuplului, acesta este sfătuit să apeleze la o metodă sau alta de R.U.A., fiind avertizat asupra riscurilor pe care trebuie să și le asume (rata de sarcini obținute prin R.U.A. la nivel mondial este de circa 40%, iar rata de *take-home babies* doar de circa 18–20%). De asemenea, trebuie subliniat faptul că efectuarea R.U.A. implică anumite momente fixe de timp (recoltarea ovocitelor, supravegherea ouălor în primele 36 de ore și transferul de embrioni), deci o funcționare non-stop a laboratorului.

I. Toate metodele R.U.A. necesită efectuarea, ca prim timp, a unei *stimulări ovariene* care să asigure existența mai multor foliculi cu un diametru de cel puțin 18 mm, din care se vor recolta ovulele. Ca o regulă generală, stimularea ovariană urmărește să determine dezvoltarea a 10–12 foliculi ovarieni.

Stimularea ovariană cuprinde:

– inhibiția hipofizară;

– stimularea ovariană propriu-zisă;

– declanșarea ovulației.

1. Inhibiția hipofizară se face cu analogi de GnRH. Combinarea acestora cu HMG sau FSH pur are multiple avantaje în comparație cu stimularea ovariană fără supresia hipofizară. Primul și cel mai evident avantaj este supresia mecanismului de feed-back pozitiv al LH-ului, eliminându-se astfel vârful medio-ciclic de LH și permițând mai multor paciente să atingă momentul recoltării ovocitelor (Abdallah și colab., 1990). În plus, stimularea combinată obține mai mulți foliculi decât stimularea doar cu HMG, aceasta deoarece dezvoltarea foliculilor pare să fie mai sincronizată, iar ovulele recoltate sunt mai uniforme ca maturitate. Rata sarcinii obținute este mai mare în cazul stimulării combinate, ca și rata implantării per embrion.

Au fost descrise mai multe protocoale de administrare a analogilor de GnRH. Cele mai folosite sunt:

• protocolul lung în care se administrează Buserelin (spray nazal sau injecții subcutanate) din ziua a 21-a a ciclului menstrual;

- spray nazal 1 + 1 puf în fiecare nară (orele 8, 12, 16, 20, 0, fără puf noaptea;
 - injecții subcutanate - 0,5 ml/zi, ambele posibilități timp de 10 zile.
- În ziua a 10-a sau a 11-a a tratamentului se dozează estradiolul seric:
- dacă acesta este sub 50 pg/ml se începe cu HMG;
 - dacă acesta este > 50 pg/ml, dar < 100 pg/ml sau a venit menstruația, se începe cu HMG;
 - dacă este > 100 pg/ml sau nu a venit menstruația se continuă cu Buserelin timp de încă 5 zile, apoi se repetă dozarea estradiolului și se face ecografie:
 - dacă ecografic apare chist ovarian se aspiră;
 - dacă estradiolul este scăzut sau nu apare chist ovarian la ecografie, se începe cu HMG.
- protocolul scurt folosește creșterea inițială a gonadotropinelor care apare în primele zile de administrarea agonistilor.
- Buserelina se administrează din ziua a 2-a a ciclului menstrual, iar administrarea HMG-ului începe cu 1-2 zile mai târziu.
- Gindoff și colab. (1991) au arătat că se obțin rezultate mai bune la utilizarea protocolului lung, precum și o calitate superioară a embrionilor.
- 2. Stimularea ovariană propriu-zisă se poate face cu:**
- HMG - fiole de 75 u.i. Rata sarcinii obținute cu HMG este de 25%, cu o rată a avortului de 26,5%, în cazul utilizării dozelor reduse.
- Se administrează:
- a) 300 u.i. intramuscular, 15 zile; în ziua a 6-a se face ecografie;
 - b) dacă femeia este mai tânără de 30 ani sau are ovare polichistice, se începe cu 225 u.i./zi, 5 zile. Dacă în ziua a 6-a ecografia arată peste 15 foliculi, se reduce doza la 150 u.i./zi.
- În 90% dintre stimulări se administrează 10 zile HMG, iar HCG-ul se administrează în ziua a 11-a.
- c) Humegon (FSH natural) sau Puregon (FSH recombinat, net superior ca puritate și ca efect celui natural).
- Răspunsul la stimularea ovariană este diferit de la o femeie la alta, unele putând să nu prezinte nici un fel de răspuns (caz în care doza inițială de 50 u.i. de Puregon poate fi crescută la 100 sau 150 u.i.) sau, dimpotrivă, pot prezenta un sindrom de hiperstimulare ovariană. Monitorizarea stimulării foliculare se face periodic prin ecografie, urmărindu-se totodată nivelul seric al estradiolului, care oferă informații asupra răspunsului organismului feminin la administrarea de FSH.
- 3. Declanșarea ovulației se face prin administrarea de HCG (Pregnyl):**
- dacă ambele ovare prezintă mai mult de 3 foliculi cu diametrul median peste 17 mm și grosimea endometrului este peste 8 mm se face HCG, 10.000 u.i. intramuscular;
 - dacă există peste 15 foliculi, se fac 5000 u.i. de HCG, pentru a preveni hiperstimularea ovariană.

II. Următoarea etapă o reprezintă recoltarea ovocitelor.

Inițial recoltarea ovocitelor se făcea laparoscopic (Stephoe și Edwards, 1979), această metodă fiind unica folosită până în 1982. Îmbunătățirea calității imaginii obținute prin ultrasonografie a dus la dezvoltarea unor metode de recoltare a ovocitelor sub ghidaj ecografic. Prima procedură ghidată ecografic a fost efectuată transabdominal, cu aspiratorul trecut transvezical (Lenz și Lauritsen, 1982). Actualmente, ovocitele se recoltează sub ghidaj ecografic cu ajutorul unui transductor vaginal. Vizualizarea este mult mai bună, iar accesul la ovare nu este împiedicat nici de prezența aderențelor. În plus, metoda poate fi folosită doar cu anestezie intravenoasă sau blocaj paracervical. Pe această cale pot fi recoltate mai multe ovocite, iar rata sarcinii este mai mare. Acul utilizat pentru recoltare are un diametru intern de cel puțin 1,2 mm (un diametru mai mic poate leza ovocitele) și se folosește o presiune de aspirare de 100-170 mmHg.

III. Următoarea etapă o constituie fertilizarea ovocitelor printr-o metodă de reproducere asistată.

Inseminarea artificială reprezintă cea mai simplă metodă de R.U.A., necesitând doar prezența unui mediu de menținere a calităților spermatozoizilor de la recoltare și până la introducerea acestora în uter. Este rar indicată cuplurilor, fiind mai utilizată atunci când o femeie dorește să aibă un copil cu un partener cu anumite caracteristici sau din motive religioase, fără să aibă contact sexual, caz în care apelează la serviciile unei „bănci de spermă”. Inseminarea se efectuează într-una dintre zilele din preajma ovulației și nu necesită o pregătire specială a organismului feminin (metoda se aplică la femei sănătoase, cu un ciclu menstrual regulat).

Fertilizarea in vitro (I.V.F., In Vitro Fertilization) este prima metodă de R.U.A. pusă la punct în urmă cu peste 20 ani. În cadrul acestei metode ovulul este pus în contact direct cu spermatozoidii, unul dintre aceștia fecundându-l. După 36 ore de la fecundație, timp în care este susținut în medii speciale de cultură, oul este transferat în cavitatea uterină, în vederea ovoimplantației. Fiind cea mai simplă metodă de R.U.A. care implică oul uman, prezintă și cele mai frecvente dezavantaje: rata ovoimplantărilor este foarte redusă și nu poate fi utilizată în cazuri speciale. Din aceste cauze au fost puse la punct o serie de alte metode de R.U.A., care fie sunt adaptate unor situații speciale, fie cresc siguranța ovoimplantației.

Transferul intratubar al gameților (G.I.F.T., gamete Intra-Fallopian Transfer) este o metodă utilizată pentru creșterea eficienței R.U.A. și se referă în primul rând la spermatozoizi. Necesită prezența mijloacelor de laborator necesare separării spermatozoizilor de lichidul seminal și transferului acestora în trompă. Metoda este utilizată în acele situații în care este pus sub semnul întrebării pasajul natural intratubar al spermatozoidilor, necesitând și verificarea permeabilității trompelor. Deși teoretic, prezintă avantajul faptului că, deși asistată, fecundarea se poate

produce în mediul natural tubar, metoda prezintă ca dezavantaj major cea mai mică rată de *take-home babies*.

Injecția intracitoplasmatică a spermatozizilor (I.C.S.I., Intra-Cytoplasmatic Sperm Injection) este, la ora actuală, metoda cea mai larg utilizată la nivel mondial. Inițial a fost pusă la punct pentru acele cazuri cu defecte de fecundare *in vitro*, la care s-a observat imposibilitatea spermatozizilor de a prezenta procesul de capacitație și de a străbate zona pellucida a ovulului. Cu timpul, implicațiile metodei s-au lărgit, în primul rând ca cea mai sigură metodă de fertilizare *in vitro*, existând controlul asupra calității spermatozizilor și asupra fecundației propriu-zise. De asemenea, metoda este utilizată în cazurile de azoospermie, în combinație cu *biopsia testiculară*, utilizată pentru obținerea spermatozizilor direct din situsul germinativ al acestora. O dată cu introducerea metodei ca tehnică obișnuită de R.U.A. s-a observat o creștere a calității ouălor, tradusă prin creșterea ratei de sarcini în evoluție obținute.

Transferul de blastocist reprezintă cea mai nouă metodă de R.U.A. care se încearcă să fie pusă în practică. În cadrul metodelor obișnuite de R.U.A., care implică transfer de embrion, acesta se produce la 36 ore după fecundație. Acest transfer implică ca risc major prin faptul că oul se află în a 2-a zi de viață, în condiții naturale acest moment surprinzându-l în trompa uterină, el urmând să pătrundă în cavitatea uterină (deci în alt mediu) de-abia în zilele 6-7 de la fecundație, adică în stadiul de blastocist. Actual s-au pus la punct câteva medii de cultură speciale, care să permită supraviețuirea oului în condiții de laborator timp de 6 zile, urmând ca apoi blastocistul să fie transferat într-un mediu (cel uterin) cât mai apropiat de momentul corespunzător dezvoltării oului. Deși doar la început, metoda prezintă avantajul creșterii considerabile, cu aproximativ 15-20%, a ratei de sarcini obținute prin metode asistate.

Trebuie menționat faptul că se află în stadiu experimental și alte metode, cum ar fi injecția de spermatozizi rotunde (R.O.S.I., Round Spermatozoid Injection) sau *injecția de nucleu de spermatozizi rotunde* (R.O.S.N.I., Round Spermatozoid Nucleus Injection) destinate cazurilor de azoospermie.

După cum se poate observa, deși au fost prezentate separat, multe metode sunt de fapt intricate, unele fiind destinate componentei gametice, masculine sau feminine, altele fecundației, iar altele componentelor organice ale ovoișmentului. O situație particulară este reprezentată de cazul femeilor histerectomizate dintr-un motiv sau altul, care trebuie să apeleze în această situație la o mamă purtătoare. Deși presupune încheierea unui contract și absolvirea de orice relație de filiație a acesteia din urmă, problema poate deveni spinoasă, având în vedere că ducerea la termen sau cât mai aproape de acesta a sarcinii și nașterea unui copil viu de către o femeie, chiar dacă genetic aceasta nu este implicată sub nici o formă, poate determina anumite stări afective ale mamei purtătoare, care pot merge până la refuzul de a da copilul cuplului genitor.

Pot exista și situații în care unul dintre genitori nu poate produce gameți, caz în care se apelează la o bancă de gameți, spermatozoi sau ovule, sau chiar la embrioni crioprezervați ai altor cupluri (cu acceptul acestora și cu eliminarea prin lege a oricăror relații de filiație).

Toate sarcinile obținute pe cale artificială și care ajung să prezinte un făt viabil se vor termina *obligatoriu* prin operație cezariană, în condițiile prezenței unui serviciu bine pus la punct de terapie intensivă neonatală.

Complicații

I. Sindromul de hiperstimulare ovariană

Reprezintă cea mai importantă complicație, deoarece poate amenința viața pacientei care se află sub tratament de stimulare ovariană. Incidența sindromului în timpul inducției ovulației cu HMG/HCG este de 3% și are manifestări grave în 0,8% dintre cazuri (Lunenfeld și colab., 1986).

Sindromul se caracterizează prin creșterea dimensiunilor ovarelor cu pierdere de lichid și proteine din spațiul intravascular, ceea ce duce la:

- hipovolemie;
- oligurie;
- ascită;
- revărsat lichidian pleural;
- perturbări hidroelectrolitice;
- în unele cazuri coagulopatii.

Utilizarea Gn-RH în protocolul de stimulare nu reduce riscul apariției sindromului. Primul obiectiv îl constituie recunoașterea și, dacă este posibil, prevenirea apariției sindromului. Un nivel al estradiolului seric peste 7500 pmol/l sau prezența a mai mult de 12 foliculi de mai mult de 12 mm pe fiecare ovar în ziua administrării HCG-ului reprezintă semnale de alarmă, deși sindromul de hiperstimulare poate apărea și la o stimulare mult mai redusă.

Modalitățile de reducere a riscului apariției unui sindrom de hiperstimulare sever sunt:

1. Nu se administrează HCG-ul. Dacă a fost folosit un protocol fără GnRH, acest lucru poate să nu fie eficient, deoarece poate apărea un pick de LH spontan.

2. Întreruperea stimulării cu HMG și continuarea administrării agonistilor de GnRH până când se obține o supresie adecvată. Se reia apoi HMG-ul, dar la doze mai mici.

3. Există dovezi că pentru apariția unui sindrom de hiperstimulare este necesar să existe stimularea cu HCG. Prin administrarea HCG-ului și recoltarea ovulelor, dar întârzierea sarcinii prin crioprezervarea embrionilor, se profilă de stimularea cu HCG se recoltează un număr mai mare de ovocite și în același timp se reduce riscul apariției unui sindrom de hiperstimulare sever.

Dacă aceste măsuri nu sunt eficiente și apare un sindrom de hiperstimulare sever, măsurile terapeutice constau în:

- reechilibrare volemică și electrolitică;
- dacă ascita este severă se practică paracenteză, sub ghidaj ecografic;
- unele studii au arătat eficiența Indometacinului, dar acest lucru nu a fost confirmat clinic.

Au fost semnalate cazuri de torsiune a ovarelor hiperstimulate.

II. Sarcina multiplă

Riscul de sarcină multiplă este direct legat de numărul de embrioni (IVF sau ZIFT) sau ovocite (GIFT) transferate.

III. Sarcina ectopică

Incidența sarcinii ectopice este de aproximativ 1 la 100 de sarcini și asemenea cazuri au fost întâlnite atât în cazul IVF, cât și în cazul GIFT (Molloy și colab., 1990).

IV. Alte complicații sunt legate de:

- anestezie;
- recoltarea ovocitelor - leziuni ale intestinului și marilor vase.

În final, ținem să amintim că în multe țări există o legislație mai mult sau mai puțin permisivă în ceea ce privește R.U.A. (cea mai bine pusă la punct este considerată legislația britanică), în timp ce în alte țări (cele arabe) aceste metode sunt absolut interzise. Este absolut necesar ca o lege referitoare la R.U.A. să țină seama de orice aspect care poate surveni, iar dacă se impun anumite restricții (de exemplu, în Israel este interzisă donarea de ovule), acestea trebuie să fie bine motivate, precum și precizarea unor aspecte particulare de etică; chiar și denumirea metodelor tinde să fie schimbată, din reproducere umană asistată, denumire care se pare că are un impact mai brutal asupra lumii laice, în asistență medicală la procreere. Subliniem încă o dată responsabilitatea care îi revine medicului, atât de a informa cuplul infertil asupra avantajelor, dezavantajelor și indicației unei metode de R.U.A., cât și cea directă, de punere în practică a metodei alese.

BIBLIOGRAFIE

1. **AZZIZ R.:** „Adenomyosis“, *Current perspectives in Obstetric Gynecologic*, Clinic, North America, 1989, 16, 221.
2. **BADEN:** „Surgical repair of vaginal defects“, J.B. Lippincott, 1992.
3. **BUTTROM și colab.:** „Müllerian anomalies A proposed classification (an analysis of 144 cases)“, in *Fertility Sterilization* 1979, 32, 40.
4. **CARLSON și colab.:** „Indications for hysterectomy“, *New England J. Medecine*, 1993, 328, 856.
5. **COUTE și colab.:** „Normal of Antibiobiotics and Infections disease“, 6th edition, LEA and Febiger, 1988.
6. **CRIȘAN N., NANU D.:** „Terapeutică hormonală ginecologică“, Sc. Știință și Tehnică, 1998.
7. **DE CHERNEY, PERNOLL:** „Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment“, LANGE edition, 1994.
8. **GUILLEBAUD J.:** „Contraception—Your questions answered“, second edition Churchill Livingstone, 1993.
9. **HOROWITZ B., NORDTH PA.:** „Vaginitis and vaginosis“, Wiley-Liss, 1991.
10. **KAUFMANN R.H. și colab.:** „Benign disease of the vulva and vagina“, 3rd Ed. Year Book Medical Publishers, 1989.
11. **KATZ și colab.:** „Compliance with antibiotic therapy for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae“, *Sex. Trans. Disease*, 1992, 19, 351.
12. **KING și colab.:** „Sexually Transmitted Disease“, second edition, Mc. Grow Hill, 1990.

13. **KLEINMANN R.:** „Family planning handbook for Doctors“, 6th edition, 1988.
14. **KURMANN și colab.:** „Blaustein Pathology of the Female Genital Tract“, 4th ed., Springer-Verlag, 1994.
15. **LEWIS:** „Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease“, Coneer, 1993, 71, 1639.
16. **MC GREGOR și colab.:** „Chlamydia trachomatis infection during pregnancy“, in American Journal of Obstetric Gynecology, 1991, 164, 1782.
17. **MOGHISSI K.:** „Hormonal therapy before surgical treatment for uterine leiomyosis“, Surgical Gynecology Obstetric, 1991, 3, 497.
18. **NICHOLS D.N.:** „Gynecologic and Obstetrics Surgery“, Mosby, 1993.
19. **RĂDULESCU:** „Ginecologie“ (2), Editura Medicală, 1995.
20. **RIDLEY C.:** „The Vulva“, Churchill Livingstone, 1990.
21. **RUSSELL și colab.:** „Surgical pathology of the Ovaries“, Churchill Livingstone, 1989.
22. **VALLE R.:** „Hysteroscopy“, Curr. Opinion Obstetric Gynecology, 1991, 3, 422.
23. **WAY S.:** „Malignant Disease of the vulva“, Churchill Livingstone, 1982.
24. **WILSON, FOSTER** „Williams Textbook of Endocrinology“, 8th Edition Saunders, 1990.
25. **YEN, JAFFE:** „Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management“, Saunders, 1990.

CUPRINS „OBSTETRICĂ“

Capitolul 1. Noțiuni de anatomie a organelor genitale	9
1.1. Organele genitale externe	9
1.2. Organele genitale interne	12
Capitolul 2. Fiziologia aparatului genital	19
2.1. Neuroendocrinologia – mecanismele și corelațiile neurohormonale de reglare a activității aparatului genital feminin	19
2.2. Ovogeneza	27
2.3. Spermatogeneza	31
2.4. Fecundația și implantația	34
Capitolul 3. Embriogeneza și placentăția	39
3.1. Embriogeneza	39
3.2. Dezvoltarea sexuală a embrionului	44
3.3. Placentăția	49
Capitolul 4. Placenta	53
Capitolul 5. Lichidul amniotic și cordonul ombilical	59
5.1. Lichidul amniotic	59
5.2. Cordonul ombilical	67
Capitolul 6. Modificările organismului matern în timpul sarcinii	69
Capitolul 7. Sarcina normală	73
7.1. Diagnosticul de sarcină în primul trimestru	73
7.2. Diagnosticul de sarcină în trimestrul al III-lea	76
7.3. Bazinul obstetrical și mobilul fetal	91
7.4. Consultația prenatală și dispensarizarea gravidei. Grupele de gravide cu risc obstetrical cresc	95
Capitolul 8. Fiziologia nașterii	101
8.1. Determinismul nașterii și al travaliului	101
8.2. Fenomenele nașterii	106
8.3. Prezențații. Poziții. Varietăți de poziție	110
8.4. Clinica travaliului	112
8.5. Adaptările materno-fetale în travaliu	115

Capitolul 9. Nașterea în prezența craniană occipitală	123
9.1. Analgezia și anestezia în obstetrică	131
Capitolul 10. Delivrența	139
Capitolul 11. Lăuzia fiziologică și îngrijirile nou-născutului	143
11.1. Lăuzia fiziologică	143
11.2. Îngrijirile postnatale ale nou-născutului la termen sănătos	149
Capitolul 12. Travațiul anormal	153
12.1. Distocia de dinamică	153
12.2. Distocia prin exces de volum fetal	160
12.3. Distocia de părți moi materne	163
12.4. Distocia osoasă	171
12.5. Distocia de prezență	175
Capitolul 13. Traumatismul obstetrical	189
13.1. Leziuni traumatice ale canalului de naștere	189
13.2. Traumatismul obstetrical la nou-născut	194
Capitolul 14. Complicațiile perioadelor a III-a și a IV-a ale nașterii	199
Capitolul 15. Lăuzia patologică	207
Capitolul 16. Sarcina patologică	215
16.1. Sarcina ectopică	215
16.2. Avortul	223
16.3. Nașterea prematură	233
16.4. Sarcina prelungită cronologic	240
16.5. Disgravidia precoce	245
16.6. Disgravidia tardivă	247
16.7. Hemoragiile în trimestrul III de sarcină	256
16.8. Boala hemolitică a nou-născutului	267
16.9. Suferința fetală	276
16.10. Moartea fătului în uter	281
16.11. Sarcina multiplă	283
16.12. Patologia lichidului amniotic	293
16.13. Patologia maternă asociată sarcinii	298
Anexe	335
Bibliografie	357
Index alfabetic	359

CUPRINS „GINECOLOGIE“

Capitolul 1. Sindroame cardinale în ginecologie	5
Hemoragia	5
Leucoreea	13
Durerea pelvină și abdominală	15
Capitolul 2. Contracepția	27
Metode naturale de planificare familială	27
Coitul întrerupt	29
Alăptarea ca metodă contraceptivă	29
Metode contraceptive de barieră	30
Dispozitivele intrauterine	34
Contracepția hormonală	39
Contracepția orală hormonală	39
Contracepția hormonală injectabilă	46
Implantele hormonale subdermale	48
Contracepția de urgență	50
Sterilizarea feminină	51
Sterilizarea chirurgicală masculină	54
Capitolul 3. Patologia benignă a vaginului și vulvei	55
Patologia benignă a vaginului	55
Leziuni epiteliale (adenoza vaginală)	55
Leziuni pigmentare (melanoza)	56
Formațiunile tumorale chistice	56
Infirmațiile vulvovaginale la femeia adultă	58
Patologia benignă a vulvei	68
Stările scleroatrofice	68
Tumorile benigne vulvare	72
Capitolul 4. Patologia benignă a colului	75
Anomaliile congenitale ale colului	75
Infecțiile colului	80
Infecțiile granulomatoase și infecțiile rare ale colului	89
Tumorile benigne ale colului	90

Capitolul 5. Patologia benignă a corpului uterin	95
Polipul endometrial	95
Sinechiile uterine	98
Fibromul uterin	102
Capitolul 6. Patologia benignă a ovarului și trompei	111
Capitolul 7. Bolile cu transmitere sexuală	118
Gonoreea	118
Sifilisul	121
Infecția cu Chlamydia	124
Limfgranulomatoza veneriană	126
Șancrul moale	127
Granulomul inghinal	128
Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)	129
Infecția cu Trichomonas Vaginalis	132
Infecția cu Herpes Simplex	132
Infecția cu papilomavirus	132
Infecția cu Corynebacterium Vaginale	132
Capitolul 8. Infecțiile aparatului genital	133
Anexita	134
Piosalpinxul și abcesul tuboovarian	140
Tuberculoza genitală	144
Inflamațiile corpului uterin	148
Endometrita acută	149
Metrita acută	151
Abcesul uterin	152
Infarctul uterin	152
Gangrena uterină	153
Endometrita cronică	154
Celulitele pelvine	156
Pelvipertonita	163
Capitolul 9. Endometrioza și adenomioza	167
Endometrioza	167
Adenomioza	174
Capitolul 10. Prolapsul genital	176
Incontinența urinară	186
Capitolul 11. Patologia premalignă și malignă a vulvei și vaginului	202
Pruritul vulvar	202
Patologia premalignă și malignă a vulvei	204
Carcinomul intraepitelial vulvar (CIV)	204
Estiomenușul vulvar	206

Boala Paget vulvară	207
Cancerul vulvar	208
Patologia premalignă și malignă a vaginului	213
Neoplazia scuamoasă intraepitelială (neoplazia vaginală intraepitelială) – NVI	213
Cancerul vaginal	215
Capitolul 12 Patologia premalignă și malignă a colului	229
Neoplazia intraepitelială cervicală	229
Cancerul de col uterin	232
Capitolul 13. Patologia premalignă și malignă a corpului uterin ..	244
Hiperplaziile endometriale	244
Cancerul de endometru	248
Sarcomul uterin	255
Capitolul 14 Patologia premalignă și malignă a ovarului și trompei	258
Cancerul de ovar	258
Cancerul ovarian epitelial	258
Cancerul ovarian neepitelial	270
Cancerul trompei	277
Capitolul 15. Boala trofoblastică gestațională	279
Capitolul 16. Infertilitatea	288
Capitolul 17. Menopauza	303
Capitolul 18. Hirsutismul	322
Capitolul 19. Elemente de reproducere umană asistată (asistența medicală la procreere)	334
Bibliografie	343