

## **CLASIFICAREA STADIALĂ A CANCERULUI COLULUI UTERIN**

Clasificarea stadială a cancerului servește la atingerea următoarelor obiective:

- indicator asupra prognosticului
- elaborarea planului de tratament
- evaluarea rezultatelor tratamentului
- schimburi de informații între centrele de tratament
- cercetare științifică

A fost introdusă în 1929 de Organizația Sănătății a Ligii Națiunilor Unite ca primă variantă a stadializării pentru cancerul colului uterin, fiind în permanență modificată și îmbunătățită.

Aplicarea oricărui sistem de stadializare trebuie să țină seamă de două elemente:

- stadializarea să se realizeze înaintea începerii tratamentului
- în caz de ezitare între două stadii, se alege întotdeauna stadiul cel mai puțin avansat, pentru a nu se mări nejustificat cifra vindecării în stadiile avansate. [1]

Principalele sisteme de stadializare în cancerul colului uterin sunt:

- stadializarea FIGO – elaborată de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică, care se limitează doar la categoria de T, făcând abstracție de starea ganglionilor limfatici.

- sistemul de stadializare MD Anderson ce include evaluări ale volumului tumoral

- sistemul de stadializare TNM aparținând UICC (Uniunea Internațională contra Cancerului)- cel mai complex, ținând cont și de stadiul ganglionilor limfatici și a metastazelor la distanță

- sistemul de stadializare propus de “American Joint Committee on Cancer”- care reprezintă un sistem de clasificare patologică

### **Sistemul de stadializare FIGO**

Sistemul FIGO, considerat cel mai acceptat sistem de stadializare pentru carcinoamele colului uterin, introdus în 1929, a fost modificat în 1937 prin adăugarea unor noi reguli de stadializare, cu descrierile de bază ale stadiilor I-IV, unde examinarea pelvisului și evaluarea clinică au rămas similare celor utilizate în prezent.

Dacă în 1950 invazia la corpul uterin a fost îndepărtată din categoria criteriilor de clasificare a stadiului II și s-a introdus stadiul O ca o categorie specială pentru “maladia preinvasivă”, în 1962 a fost definit stadiul IA pentru includerea leziunilor cu invazie stromală precoce (carcinom preclinic). De atunci definirea stadiului IA a fost modificată de 3 ori. În 1972 a fost subdivizat în substadiile IA<sub>1</sub> (invazie stromală precoce) și IA<sub>2</sub> (cancer ocult). Doi ani mai târziu leziunile oculte au fost mutate în stadiul IB, etichetat ca “IB ocult”. În 1985 stadiului IA<sub>1</sub> a fost redefinit, subîmpărțind maladia microinvasivă în termenii extinderii leziunii în stadiile IA<sub>2</sub> și IA<sub>1</sub>, iar la notarea de IB ocult s-a renunțat. În 1994 această definiție a fost din nou modificată și pentru prima dată în stadiul IB tumoarea a fost subdivizată în funcție de diametrul ei.

În 1971 definirea stadiului IIIB a fost extinsă, incluzându-se tumorile care produc hidronefroza, chiar dacă nu există semnele clinice ale invaziei peretelui pelvic, iar urografia a fost adăugată seriilor de investigații folosite pentru definirea stadializării.

Stadializarea FIGO pentru carcinomul colului uterin din anul 1994 [2]

**ST.O:** carcinomul in situ: carcinomul intraepitelial: cazurile cu St O nu trebuie incluse în nici o statistică terapeutică pentru carcinomul invaziv

**ST.I:** carcinomul este strict delimitat la cervix (Extensia la corp nu este considerată)

**ST. IA:** cancerul invaziv identificat numai microscopic. Toate leziunile grosiere chiar cu invazie superficială sunt ST. IB. Invazia se delimitează prin invazia stromală măsurată cu maximum 5mm în adâncime și nu mai late de 7mm. (Adâncimea invaziei nu trebuie să fie mai mare de 5mm, măsurată de la baza epitelului, spre suprafața glandulară, unde este originea. Implicarea spațiilor vasculare, fie venoase sau limfatice nu trebuie să modifice stadializarea)

ST. IA<sub>1</sub> – invazia măsurată în stromă să nu fie mai mare de 3mm în adâncime și nu mai lată de 7mm

ST. IA<sub>2</sub> – invazia măsurată în stromă mai mare de 3mm, dar nu mai mare de 5mm în adâncime și nu mai lată de 7mm

**ST. IB:** leziune clinică evidentă a cervixului sau leziune preclinică mai mare de IA

ST. IB<sub>1</sub> – leziune clinică nu mai mare de 4 cm în diametru

ST. IB<sub>2</sub> – leziune clinică mai mare de 4 cm în diametru

**ST. II** – carcinom extins dincolo de cervix, dar care nu s-a extins înspre peretele pelvin; carcinomul cuprinde vaginul, dar nu mai departe de treimea inferioară

ST. IIA – fără invazia evidentă a parametrelor

ST. IIB – invazia evidentă a parametrelor;

**ST.III** – carcinomul s-a extins spre peretele pelvin. La examinarea rectală nu există spațiu între tumoră și peretele pelvin; tumora cuprinde treimea inferioară a vaginului; toate cazurile cu hidronefroză sau rinichi nonfuncționali trebuie incluse, cu excepția celor datorate altor cauze.

ST. IIIA – fără extensie spre peretele pelvin.

ST. IIIB- extensie spre peretele pelvin sau hidronefroză sau rinichi nonfuncționali

**ST. IV – carcinomul extins dincolo de peretele pelvin sau cu invazia clinică a mucoasei vezicii urinare sau a rectului**

ST. IVA – migrarea spre organele adiacente

ST. IVB – migrarea spre organele aflate la distanță

Prezența numeroaselor modificări în definirea stadiilor, deși a îmbunătățit definirea diferitelor stadii, a făcut dificilă posibilitatea de a compara evoluția și tratamentul pacientelor stadializate și tratate în perioade diferite.

Stadializarea FIGO se bazează pe examinarea clinică atentă (examinarea sub anestezie este de dorit, dar nu este obligatorie). Regulile pentru stadializarea clinică statutează ca necesare: inspecția, palparea, colposcopia, curetaj biptic endocervical, histeroscopia, cistoscopia, proctoscopia, urografia intravenoasă și examinarea radiologică a plămânului și scheletului. Invasia rectului și a vezicii urinare trebuie confirmată prin biopsie. Edemul bulos sau celulele maligne în citologia lichidului de spălare al vezicii urinare nu sunt suficiente pentru a diagnostica invazia vezicii. Examenenele paraclinice ca limfangiografia, laparoscopia, CT și MRI sunt importante pentru planul de tratament, dar datorită faptului ca acestea nu

sunt întotdeauna posibil de efectuat și că rezultatele lor sunt variabile, acestea nu sunt de bază pentru stadializarea clinică FIGO.

FIGO statutează că stadializarea trebuie efectuată înainte oricărui tratament și că odată efectuată stadializarea aceasta nu mai poate fi schimbată. Atunci când există dubii asupra stadiului, acesta trebuie atribuit stadiului celui mai puțin avansat (mai mic). Stadializarea FIGO statuează că fixarea parametrilor prin îndurarea redusă la peretele pelvin, dar nu nodulară, trebuie atribuită ST. IIB și un caz poate fi clasificat ca ST. III, numai dacă parametrul este nodular sau creșterea tumorii prin ea însăși se extinde la peretele pelvin.

### **Sistemul de stadializare MD Anderson**

A fost conceput în jurul anilor 1950 incluzând evaluări ale volumului tumoral. În acest sistem, leziunile endocervicale voluminoase “bulky” cu diametrul mai mare sau egal cu 6 cm, sunt incluse în stadiul special IIB (“IIB barrel”), chiar și în situația în care leziunea e limitată la col și vaginul superior. Acest sistem reflectă importanța volumului tumoral prin diferențierea leziunilor stadiului IIB care invadează parametrul median sau lateral și prin separarea leziunii IIB în leziuni ce invadează unul sau ambii pereți pelvini. Doar aproximativ 5% din leziunile ST. III MD Anderson pot intra în categoria IIIA FIGO. Deși mărimea tumorii este corelată cu rata de supraviețuire într-un studiu recent efectuat la Universitatea MD Anderson din Texas, legat de stadiile FIGO I, IIA, și IIB pentru leziunile endocervicale (toate considerate ST.IIB MD Anderson) nu a fost găsită nici o corelație între ST. FIGO și supraviețuire. [3]

În ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu ST. IIIA și IIB FIGO nu sunt **supraviețuiri** semnificative.

## **Sistemul de stadializare propus de “American Joint Committee on Cancer”**

Este un sistem de stadializare patologică, care se referă la stadializarea pacienților tratați chirurgical, și nu poate fi utilizat pentru stadializarea unor pacienți tratați prin altă metodă, ex radioterapie. Acest sistem exclude posibilitatea de comparare a rezultatelor altor studii unde s-a folosit stadializarea FIGO.

Începând din 1970 s-au efectuat studii clinice care au încercat să coreleze prin disecția transperitoneală a ganglionilor afectați efectele radioterapiei și complicațiile acesteia asupra vezicii urinare atunci când se iradiază pe câmpuri întinse. [4, 5] Recent a fost recomandată disecția extraperitoneală, prin folosirea disecției laparoscopice pentru a evalua stadiul ganglionilor regionali, tehnica care reduce complicațiile la nivelul vezicii urinare cu 5%. Metoda reduce durata spitalizării, dar nu a determinat încă rata complicațiilor tratamentului radiologic ce urmează laparoscopiei.

Deși indicația stadializării chirurgicale este controversată, posibilitatea extinderii câmpului de iradiere pentru pacienții cu invazie ganglionară este discutată și agreată. Această stadializare este agreată și pentru pacienții cu ganglionii pelvini pozitivi radiologic, care au șanse mai mari pentru metastazele oculte. Anumiți autori recomandă chiar biopsia prescalenică la pacienții cu ganglionii paraaortici pozitivi sau cele cu recurență centrală în vederea considerării acestora pentru exenterația pelvină. Incidența metastazelor supraclaviculare variază între 5-20% pentru pacienții cu ganglionii limfatici paraaortici pozitivi. [6, 7]

## **Sistemul de stadializare TNM al UICC**

Între anii 1943-1952 Pierre Denoix a elaborat una din primele clasificări TNM. În anul 1979 a fost elaborat sistemul de stadializare TNM de către Uniunea Internațională Contra Cancerului (UICC), care ulterior a suferit mai multe modificări.

Ultima ediție a stadializării TNM, ediția a cincea apărută în 1997, aduce puține modificări în comparație cu a patra ediție.

În ceea ce privește modificările făcute de FIGO pentru cancerul de col uterin și vagin au fost adoptate și de TNM în dorința de păstra o clasificare identică.

De asemenea criteriile, notațiile și gruparea pe stadii sunt identice cu cele din clasificarea publicată de “American Joint Committee on Cancer”, în dorința de a reflecta eforturile comune de colaborare făcute de toate comitetele naționale TNM pentru a reflecta aceiași realitate.

Sistemul de clasificare TNM este un sistem dual care expune o clasificare clinică (preterapeutică) și una patologică (histopatologică postchirurgicală), fiecare dintre cele două metode bazându-se pe reguli diferite de clasificare.

Clasificarea clinică sau preterapeutică, notată cu cTNM, se bazează pe rezultatele obținute înaintea tratamentului și a următoarelor examinări: fizice, imagistice, endoscopie, biopsie, explorare chirurgicală și alte examinări clinice relevante.

Clasificarea patologică (clasificarea histopatologică postchirurgicală), notată pTNM, se bazează pe rezultatele obținute înaintea tratamentului, suplimentate sau modificate de alte rezultate obținute din examinarea chirurgicală sau patologică. Evaluarea patologică a tumorii primare (pT)

presupune rezecția tumorii primare sau o biopsie adecvată pentru a evalua categoria cea mai înaltă de pT. Evaluarea patologică a ganglionilor limfatici regionali (pN) presupune îndepărtarea ganglionilor adecvați, absența metastazelor în ganglionii limfatici regionali (pN<sub>0</sub>) și evaluarea lor patologică pentru a determina categoria cea mai înaltă de pN. Evaluarea patologică a metastazelor la distanță (pM) presupune o examinare microscopică.

Faptul că stadializarea TNM a fost acceptată de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) și categoriile de TNM au fost definite astfel ca ele să corespundă stadiilor FIGO, iar anumite amendamente au fost realizate în colaborare cu FIGO, a permis ca aceasta să fie utilizată de peste 50 ani, iar în prezent să aibă aprobarea FIGO, UICC și a comitetelor naționale TNM, inclusiv AJCC.

În stadializarea cancerului colului uterin (ICDO - C53) definirea categoriei T și M corespund stadializării FIGO. Ambele sisteme sunt incluse pentru comparație.

Regulile de clasificare se aplică numai carcinoamelor, care histopatologic trebuie să confirme boala.

Procedurile pentru clasificare TNM sunt:

- categoria T- examen fizic, cistoscopia (care nu este necesară pentru categoria TIS) și imagistic, inclusiv urografia

- categoria N – examen fizic și imagistic, inclusiv urografia și limfografia

- categoria M – examen fizic și imagistic

Subdiviziunile anatomice:

1. Endocervix (C53.0)

2. Exocervix (C53.0)



Reguli de stadializare ale ganglionilor limfatici:

Ganglionii limfatici regionali sunt: paracervical, parametrial, hipogastrici (iliac intern, obturator), iliac comun și extern, presacral, laterosacral.

### Clasificarea TNM [8]

#### T = tumoră primară

| Categoria T  | Stadiu FIGO | Descriere  |
|--|-------------|--|
| Tx   |             | Tumora primară nu poate fi evaluată  |
| T0   |             | Nu se evidențiază tumora primară   |
| Tis  | 0           | Carcinom in situ (carcinom preinvaziv)   |
| T1   | I           | Carcinom cervical limitat la uter (extensia la corp nu se consideră)   |
| T1a  | IA          | Carcinomul invaziv diagnosticat numai prin microscopie; toate leziunile vizibile microscopic, chiar cu invazie superficială, sunt T1b/ st.IB |
| T1ai   | IA1         | Invazie stromală nu mai mare de 3 mm în adâncime și 7 mm sau mai puțin în întindere orizontală   |
| T1a2   | IA2         | Invazie stromală mai mare de 3 mm și nu mai mare de 5 mm cu întindere orizontală de 7 mm sau mai mică.                                       |
| Notă: Invazia în adâncime nu trebuie să fie mai mare de 5 mm luată de la baza epiteliului, fie de suprafață sau glandular. Adâncimea invaziei este definită prin măsurarea tumorii de la joncțiunea epitelial-stromală cea mai apropiată la cel mai adânc punct al invaziei; invazia (afectarea spațiilor vasculare venoase sau limfatice nu schimbă clasificarea) |             |  |
| T1b  | IB          | Leziune clinică vizibilă la nivelul colului uterin sau leziune microscopică > T1a2/IA2   |
| T1b1   | IB1         | Leziune clinică vizibilă de 4 cm sau mai mică în diametrul cel mai mare  |
| T1b2   | IB2         | Leziune clinică vizibilă mai mare de 4 cm în diametrul cel mai mare  |
| T2   | II          | Tumoră ce se întinde dincolo de uter, dar nu la peretele pelvin sau nu coboară la 1/3 inferioară a vaginului                                 |
| T2a  | IIA         | Fără invazia parametrelor  |
| T2b  | IIB         | Cu invazia parametrelor  |
| T3   | III         | Tumoră extinsă la peretele pelvin și/sau cuprinde 1/3 inferioară a vaginului și/sau cauză de hidronefroză sau rinichi nefuncțional           |
| T3a  | IIIA        | Tumoră ce invadează 1/3 inferioară a vaginului fără extensie a peretelui pelvin  |
| T3b  | IIIB        | Tumoră extinsă la peretele pelvin și/sau cauză de hidronefroză sau rinichi nefuncțional  |
| Tb   | IVA         | Tumoră ce invadează mucoasa vezicii sau a rectului și/sau e  |

|  |    |                           |
|--|----|---------------------------|
|  |    | extinsă dincolo de pelvis |
| NOTA: prezența edemului bulos nu este suficientă pentru a clasifica o tumoră ca T4 |    |                           |
| M1   | IV | Metastază la distanță     |

### **N = ganglioni limfatici regionali**

|    |   |
|----|---|
| Nx | Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați |
| N0 | Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali  |
| N1 | Metastaze în ganglionii limfatici regionali       |

### **M = metastaze la distanță**

|  |  |
|--|--|
| Mx   | Metastazele la distanță nu pot fi evaluate |
| M0   | Fără metastaze la distanță                 |
| Mi   | Metastaze la distanță                      |
| Conotații: pulmonar = PUL, osos = OSS, hepatic = HEP, creier = BRA, ggl.limfatici = LYM, piele = SKY, altele = OTH, măduva osoasă = MAR, pleură = PLE, peritoneu = PER, glande suprarenale = ADR |  |

### **pTNM = clasificare patologică**

|   |
|---|
| Categoriile pT, pN și pM corespund categoriilor T, N și M.  |
| PN0 – examinarea histologică a limfadenectomiei pelvine include în mod ordinar 10 sau mai mulți ganglioni |

### **G = grading-ul HP**

|    |  |
|----|--|
| Gx | Gradul de diferențiere nu poate fi evaluat |
| G1 | Grad bine diferențiat                      |
| G2 | Grad moderat diferențiat                   |
| G3 | Grad slab diferențiat                      |
| G4 | Grad nediferențiat                         |

### **Gruparea stadială**

|                    |             |           |           |
|--------------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Stadiul 0</b>   | <b>Tis</b>  | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IA</b>  | <b>T1a</b>  | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IA1</b> | <b>T1a1</b> | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IA2</b> | <b>T1a2</b> | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IB</b>  | <b>T1b</b>  | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IB1</b> | <b>T1b1</b> | <b>N0</b> | <b>M0</b> |

|                    |             |           |           |
|--------------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Stadiul IB2</b> | <b>T1b2</b> | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IIA</b> | <b>T2a</b>  | <b>N0</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IIB</b> | <b>T2b</b>  | <b>N0</b> | <b>M0</b> |

|                     |                |                |           |
|---------------------|----------------|----------------|-----------|
| <b>Stadiul IIIA</b> | <b>T3a</b>     | <b>N0</b>      | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IIIB</b> | <b>T1</b>      | <b>N1</b>      | <b>M0</b> |
|                     | <b>T2</b>      | <b>N1</b>      | <b>M0</b> |
|                     | <b>T3a</b>     | <b>N1</b>      | <b>M0</b> |
|                     | <b>T3b</b>     | <b>Orice N</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IVA</b>  | <b>T4</b>      | <b>Orice N</b> | <b>M0</b> |
| <b>Stadiul IVB</b>  | <b>Orice T</b> | <b>Orice N</b> | <b>M1</b> |

### **Clasificarea R**

Absența sau prezența tumorii reziduale după tratament poate fi notată cu simbolul R. Această notație se aplică tuturor tumorilor ginecologice.

Rx - nu se poate preciza prezența tumorii reziduale

R0 - fără tumoră reziduală

R1 - tumoră reziduală microscopică

R2 - tumoră reziduală macroscopică

Se definesc categoriile și mijloacele imagistice care presupun tehnica de înaltă performanță ca de exemplu TC, MRI, PET (tomografie cu emisie de pozitroni) sau CAT (tomografie computerizată axială). Acestea se pot folosi în anumite situații, cum ar fi:

- tumoră primară mai mare de 3 cm;
- creșterea exofitică sau infiltrativă;
- evaluarea invaziei paracervicale, rectale, vezicale și a peretelui pelvin;
- masă pelvină concomitentă;

- pacientă însărcinată (MRI)
- plan de tratament radiologic
- vizualizarea ganglionilor limfatici metastazați de dimensiuni foarte mici (PET)

În cazul pacienților cu cancer de col uterin, MRI este considerată cea mai sigură metodă de stadializare și de realizare a planului de tratament.

În studii comparative acuratețea stadializării cu MRI a fost de 83% în comparație cu TC 63% și stadializare clinică 70%. [9]

MRI poate identifica cu acuratețe invazia stromală (st. IB), prezența extensiei parametriale (IIB), invazia vaginului sau a peretelui pelvin (st. IIA și III), invazia vezicii sau a rectului (st IV). [10] Importantă este decelarea invaziei în parametre având în vedere că aceste pacientele nu pot fi operate. MRI oferă posibilitatea stabilirii invaziei. [11]

MRI permite diagnosticul diferențial între tumora recurentă și fibroza radică, dacă diagnosticul se realizează la mai mult de 12 luni de la tratament. Aceasta metoda scade numărul procedurilor folosite pentru stadializare, inclusiv a celor invazive, iar raportul cost/beneficiu este favorabil. [12]

### **Factori de prognostic**

Deși ratele de supraviețuire sunt corelate cu stadiul clinic, totuși prognoza bolii este dată și de o serie de alți factori care nu sunt incluși în stadializare.

**Diametrul tumorii** este strâns corelat cu prognosticul bolii mai ales pentru pacientele tratate radiologic sau chirurgical. Din această cauză FIGO și UICC au modificat categoria T1 sau ST. I, încercând să le subdivizeze în funcție de diametrul tumorii. [13]

Pentru pacienții cu boală avansată -“bulk tumor”- prezența invaziei mediane versus laterală a parametrelor în ST. IIB sau prezența unilaterală versus bilaterală a parametrelor sau a peretelui pelvin a fost corelată cu supraviețuirea. [14] Alți autori care au arătat că puterea predictivă a stadiului diminuează sau se pierde când comparația e corectată pentru diferențele în legătură cu diametrul clinic al tumorii. [15]

Likewise și Ivone au observat existența unei corelații între incidența extensiei la parametre și metastazele pelvine și inconcordanță cu adâncimea invaziei stromale în ST.IB, IIB. [16]

**Metastazele în ganglionii limfatici** reprezintă un alt factor predictiv important. Ratele de supraviețuire variază cu numărul ganglionilor limfatici invadați. Astfel pentru pacientele aflate în stadiul IB tratate cu histerectomie radicală, supraviețuirea variază de la 85- 95%, pentru cele fără invazie ganglionară la 45- 55% pentru cele cu metastaze în ganglionii limfatici regionali. [17, 18, 19]

Morito și Ivone arată că există o corelație între supraviețuire și mărimea ganglionilor invadați, iar alții între numărul ganglionilor invadați și supraviețuire. [20]

S-a observat o corelație între ratele de supraviețuire și mărimea câmpului de iradiere pentru pacientele cu invazie ganglionară tratată radiologic, care variază între 10 și 50%, în funcție de extensia ganglionilor și invazia ganglionilor paraaortici. [21]

Scăderea ratelor de supraviețuire la 5 ani a fost asociată cu creșterea numărului ganglionilor pelvini pozitivi: 62% pentru un ganglion, 36% pentru doi ganglioni, 20% pentru trei sau patru ganglioni și fără supraviețuire pentru mai mult de cinci ganglioni. [22]

**Invazia spațiilor limfovasculare (LVSI)** pentru pacientele tratate cu histerectomie a fost asociată cu prognosticul nefavorabil, la fel ca și invazia stromală profundă (mai mare sau egală cu 10 mm sau mai mare de 70%) și extensia la parametre.

Toți acești factori de histoprognoză au fost evaluați de mai multe studii. Roman T. și colaboratorii au raportat o corelație între cantitatea de invazie LVSI (procentul secțiunilor histopatologice ce conțin LVSI) și incidența invaziei ganglionare. [23]

Kamiz C. arată într-un articol că un răspuns stromal inflamator puternic poate să aibă valoare predictivă puternică pentru o bună supraviețuire. [24]

Invazia la nivelul corpului uterin este asociată cu o creștere a ratelor de metastazare la distanță pentru pacientele tratate radiologic sau chirurgical.

Forma histologică pare să aibă de asemenea valoare predictivă atât în ceea ce privește supraviețuirea cât și evoluția. Chiar dacă unii autori au observat că nu există diferențe semnificative în această privință între adenocarcinom și carcinomul epidermoid, alți investigatori au ajuns la altă concluzie, arătând că pacienții cu adenocarcinom tratat chirurgical au rate de recidivă foarte crescute și rate de supraviețuire foarte scăzute. [25, 26]

Într-un studiu pe 1767 paciente cu ST. IB FIGO, făcut de Eifel și Coleb se raportează o corelație puternică între forma histologică și supraviețuire. Riscul de deces este mai mare pentru pacienții cu adenocarcinom, la fel ca și capacitatea de a determina metastaze la distanță. [27]

Dacă răspunsul local pelvin este similar pentru cele două forme histologice, probabilitatea de a face metastaze la distanță este mai mare pentru cele cu adenocarcinom. În ceea ce privește corelația dintre gradul

histologic și evoluția clinică, aceasta este evidentă pentru adenocarcinom și încă disputată pentru carcinomul scuamos.

În 1986 Bush R. precum și alte câteva studii au prezentat existența unei relații de cauzalitate directă între nivelul de hemoglobină și prognostic la pacientele cu boală avansată. Anemia ar juca un rol de cauzalitate în recurența pelvină conform unui studiu mic randomizat condus de Princess Margaret Hospital. În acest studiu toate pacientele au fost menținute la un nivel de cel puțin 10g %, fiind randomizate - în sensul că la un grup s-au efectuat transfuzii, menținându-se nivelul de cel puțin 12g %.

Recurența locoregională a fost măsurată în ambele brațe și în brațul de control recurența a fost semnificativ crescută în comparație cu cele transfuzate. [28, 29] Alte studii nu au confirmat aceste rezultate, iar anumiți investigatori au corelat nivelul scăzut al oxigenului intratumoral cu rata crescută a metastazelor ganglionilor și supraviețuirea scăzută. [30]

Concentrația serică a antigenului specific al carcinomului scuamos pare să fie corelată cu stadiul, mărimea tumorii și prezența metastazelor ganglionare limfactice. Majoritatea investigatorilor nu apreciază valoarea predictivă a acestui test. [31, 32]

Vârsta pare să influențeze prognosticul bolii. Anumiți investigatori arată o scădere a supraviețuirii pentru pacientele mai tinere de 35-40 ani, care au o frecvență mai ridicată a tumorilor slab sau nediferențiate. [33]

Cu toate acestea două studii europene au publicat o îmbunătățire a consecințelor în corelație cu vârsta. [34]

### **Flow-citometria și fracția de creștere**

Corelarea prognosticului bolii cu distribuția tumorilor poliploide sau aneuploide a făcut obiectul a numeroase studii. Unii autori nu observă nici o

corelație semnificativă între rata recurențelor și di sau aneuploidia, pe când alte studii observă un prognostic mai puțin favorabil pentru tumorile cu conținut AND diploid ori tetraploid în comparație cu cele nondiploid sau nontetraploid atunci când sunt corelate cu vârsta (sub 51 ani) și gradul de diferențiere al tumorilor, dar aceste diferențe nu sunt semnificative statistic. [35]

Strang și colaboratorii observă o creștere a frecvenței recidivelor pentru tumorile la care proporția de celule în faza S este mai mare de 20%. [36]

### **Oncogene**

Supraexpresia oncogenei HER2/neu în cancerule scuamoase ale tractului genital inferior este rară, dar atunci când există este asociată cu un comportament biologic agresiv. [37]

Alți factori biologici ce au fost investigați, sunt citologia peritoneală, numărătoarea trombocitelor, vascularizația tumorii și subtipul de HPV.

În două studii efectuate pe paciente fără invazie ganglionară determinată histologic s-au raportat rate crescute ale recurenței atunci când reacția de polimerizare a lanțului de ADN în ganglioni a fost intens, pozitivă pentru ADN al HPV. [38, 39]



## Bibliografie

1. R. Anghel, I. Bălănescu: Cancerul colului uterin; Ed. Almateea 1996; 91-103
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging announcement FIGO staging of gynecologic cancers, cervical and vulva; Int. J. Gynecol. Cancer 1995: 5: 319
3. Averette HE, Sevin BV, Bell J, Donats DM; Surgical staging of cervical cancer; Eur. J. Gynecol. Oncol 1985: 6: 20
4. Wharton JT, Jones HW, Day T et al; Preirradiation celiotomy and extrafield irradiation for invasive carcinoma of the cervix; Obstet. Gynecol 1977: 49: 333
5. Weiser EB, Bundy BN, Haskins WJ et al; Extraperitoneal versus transperitoneal selective staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study); Gynecol. Oncol. 1989: 33: 283
6. Manetta A, Padczaski ES, Larson JE et al; Scalene lymph node biopsy in the preoperative evaluation of patients with recurrent cervical cancer; Gynecol. Oncol. 1989: 33: 332
7. Vasilev SA, Schaclert JB; Scalene lymph node sampling in cervical carcinoma: a reappraisal; Gynecol. Oncol. 1990: 37: 120
8. UICC – TNM Clasification of Malignant Tumors – Fifth Edit. WinyLISS 1997: 131-146
9. Subak LL, Hricsek H, Powell GB, et al; Cervical carcinoma: computed tomography and MRI imaging for preoperative staging; Obstet. Gynecol. 1995: 86: 43
10. Togashi K, Marikawa K, Kataoko ML, Konishi J; Cervical cancer; J. Magn. Reson. Imaging 1981: 8: 391
11. Kim SH, Choi BI, Han JK et al; Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: Comparison of CT and MRI in 99 patients; J. Comput. Assist. Tomogr. 1993: 17: 633
12. Hricak H, Powell CB, Yuk K et al; Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up: Cost minimization and diagnostic efficacy analysis. Radiology 1996: 198: 403
13. Vincent T, De Vita, S Hellman, Rosenberg AS; Cancer Principles and Practice of Oncology 6-th edition; Lippincott & Wilkins 2001: 1526-1550
14. Barillot I, Hariot JC, Pigneux J et al; Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French Cooperative Study: update and multivariate analysis of prognostic factors; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997: 38: 969

15. Thoms WW, Eifel PJ, Smith TL et al; Bulky endocervical carcinomas: a 23 year experience; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23: 491
16. Ivone T; Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension and cell types; *Cancer* 1984; 54: 3035-3042
17. Averette HE, Hguyen HN, Donata DM et al; Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. A 25 year prospective experience with the Miami technique; *Cancer* 1993; 71: 1422
18. Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ et al; Rationale for using pathologic tumor dimension and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients; *Gynecol. Oncol.* 1991; 43: 108
19. Delgado G, Bundy B, Zaino R et al; Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecol. oncol. group study; *Gynecol. Oncol.* 1990; 38: 352
20. Ivone T, Chibara T, Morita K; The prognostic significance of the size of the largest nodes in metastatic carcinoma from the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 1984; 19: 187
21. Cunningham M, Denton C, Corn B et al; Extended field radiation therapy in early stage cervical carcinoma: survival and complication; *Gynecol. Oncol.* 1991; 43: 51
22. Tanokay Y, Sawada S, Munata T; Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta radiol.* 1984; 23: 455-459
23. Roman T, Souhani L, Freeman C et al; High dose rate after loading intracavitary therapy in carcinoma of the cervix; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 20: 921
24. Kamiz C, Gitsch G, Tempter C et al; Vascular space invasion and inflammatory stromal reaction as prognostic factor for cervical cancer; *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 741
25. Hopkins M, Morley GN; A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix; *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 912
26. Kleine W, Ran K, Schwoeorer D et al; Prognosis of adenocarcinoma of the cervix: a comparative study; *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 145
27. Eifel PY, Burke TW, Morris M et al; Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patient with stage IB cervical carcinoma; *gynecol. Oncol.* 1995; 59: 38
28. Bush R; The significance of anemia in clinical radiation therapy; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 1204

29. Girinski T, Pejori C, Lenfant M, Bourhis J et al; Prognostic valence of hemoglobin concentration and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 37
30. Fyles AW, Milosevic M, Wong R et al; Oxigenation predicts radiation response and survival in patients with cervical cancer; published erratum appears in *Radiotherap. Oncol.* 1999; 50: 371
31. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A et al; Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma; *gynecol. Oncol.* 1997; 65: 309
32. Hong JH, Tsai GS, Chang Jr et al; The prognostic significance of pre and post treatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 823
33. Prempre T, Patanphau S, Sevechand W et al; The influence of patients age and tumor grade prognosis of carcinoma of the cervix 1983; 51: 1764-1771
34. Meanwell CA, Kelly K, Wilson S et al; Young age as a prognostic factor in cervical cancer; Analysis of population based on data for 10022 cases; *Br. Med. J.* 1988; 296: 386-391
35. Dyson JED, Joslin CAF, Rothwell RI et al; Flowcytometric evidence for the differential radioresponsives of aneuploid and diploid cervix tumors; *Radiother. Oncol.* 1987; 8: 263-272
36. Strong P, Eklud BM, Stendahl V, Fraukendal B; S phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterine cervix; *Anticancer Res* 1987; 7: 807-1801
37. Bercuck KA, Rodriguez G, Komel A et al; Expression of epidermal growth factor receptor and HER2/neu in normal and neoplastic cervix, vulva and vagina; *Obstet. Gynecol.* 1990; 76: 381-387
38. Duggan MA, Mc Gregor SE, Benoit JL et al; The human papilloma virus status of invasive cervical adenocarcinoma: a clinicopathological and outcome analysis; *Human Pathol.* 1995; 26: 310
39. Keuberg H, Wiegering, Pfisterer J et al; Human papilloma virus ADN in tumor free regional lymph nodes: a potential prognostic marker in cervical cancer; *Cancer J. Sci. Am.* 1996; 2: 28

Busega Daniel Marius  
Liceul Constantin Brancoveanu