

© Mariana Vîrlan, Tudor Rotaru, Roșca Sergiu, Eșanu Nicolae, Cristina Cucieru

MARIANA VÎRLAN, TUDOR ROTARU, ROȘCA SERGIU, EȘANU NICOLAE, CRISTINA CUCIERU RATA SARCINILOR LA PACIENTELE CU CANCER DE COL UTERIN INCIPIENT DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL CONSERVATOR, META-ANALIZĂ

PREGNANCY RATE IN PATIENTS WITH EARLY-STAGE CERVICAL CANCER AFTER CONSERVATIVE SURGICAL TREATMENT, META-ANALYSIS.

Introduction: Cervical cancer is the fourth most common type of cancer worldwide and is the third leading cause of death in women. Conservative surgical treatment, that preserves menstrual function and fertility, has become a standard for young women, especially nulliparous women, with early-stage disease. Worldwide, of all patients operated on by radical trachelectomy with or without lymphadenectomy, 60% of pregnancies were full-term pregnancies.

The aim of this study was to study the pregnancy rate in patients with early-stage cervical cancer after conservative surgical treatment.

Materials and methods: is a meta-analysis study that included 20 clinical trials, a total of 4,568 cervical cancer patients undergoing conservative surgical treatment. Three studies focused on conservative surgical treatment by conization of the cervix or LLETZ in 946 cases and 17 studies reported with radical trachelectomy with or without pelvic lymphadenectomy in 3622 patients.

Results: out of the 20 articles studied, in 4 no fertility rates were reported, and based on the 16 papers it was shown that the patients who tried to get pregnant was 31.2%, those pregnant were 58.4% and the term birth rate being 58.6%. Patients with a premature birth rate is 25.7%, miscarriage in the first trimester was 13.1% and in the second trimester it was 7.2%. The term births were 20.8%. Women who managed to get pregnant with give birth to alive babies accounted for 58.6%.

Conclusions: Patients with conization (LLETZ) have a lower rate of miscarriage and premature birth, caused by limited trauma to the cervix and parameter. Trahelectomy with or without pelvic lymphadenectomy may be a suitable option for pregnancy, followed by uterine cerclage throughout pregnancy. Women who managed to get pregnant and giving birth to alive babies was 58.6%.

Introducere. Cancerul de col uterin este al patrulea tip de cancer, ca incidență, la nivel mondial și este a treia cauză de deces la femei [15].

Cancerul cervical este o patologia care face din ce în ce mai multe victime în rândul femeilor din întreaga lume, deși este una dintre cele mai prevenibile neoplazii de tip malign [4].

Mortalitatea prin cancer de col uterin continuă să fie unul dintre cele mai înalte din întreaga lume [15].

Cancerul de col uterin este al patrulea tip de cancer la sexul feminin la nivel mondial în întreaga lume în 2018, conform datelor GLOBOKAN, au fost diagnosticate 527 600 de cazuri noi și 265 700 de decese în întreaga lume [9].

Acesta apare printr-un proces cu mai multe etape, din transformarea celulelor normale în celule tumorale, care, în general, trece de la o leziune precanceroasă la o tumoră malignă. Odată ce celula canceroasă diseminează la organele îndepărtate hematogen, tumoarea va fi foarte agresivă și aproape rezistentă la tratamentele specifice în oncologie și va deveni o boală incurabilă [10].

Cancerul de col uterin are un debut relativ timpuriu, apare în primul rând la vârsta reproductivă și este unul dintre cele trei mai frecvente cancere în rândul femeilor până la vârsta de 45 ani. Deoarece este boala cauzată de o infecție cu transmitere sexuală, acesta poate fi prevenit [3].

Virusul Papilloma uman (HPV) este una din cauzele cancerului de col uterin, cel mai frecvent virus cu transmitere sexuală, iar evoluția acestuia este neobișnuită, întrucât prevalența cea mai mare este în termen de 5 ani de la inițierea primului coitus, apoi scade odată cu vârsta. Majoritatea femeilor infectate cu HPV dobândesc imunitate împotriva anumitor tipuri. Cu toate acestea, în aproximativ 15% din infecțiile cu HPV, virusul persistă și induce leziuni precanceroase. Ulterior acestea duc la un cancer cervical invaziv [5].

În implementarea vaccinării HPV, prevalența leziunilor cervicale ca leziuni precanceroase sau cancer invaziv ar trebui să scadă și, ca urmare, testul HPV va înlocui în mare parte citologia pentru screening [7].

Pe măsură ce rata de vaccinare crește, prevalența leziunilor precanceroase de col uterin și a cancerului de col

uterin va scădea. Două strategii majore pentru prevenirea și eradicarea cancerului cervical ar trebui luate în considerare în timpul apropiat. În primul rând, eficiența screeningului ar trebui îmbunătățită prin teste ADN HPV sau prin noi instrumente de screening. În al doilea rând, ar trebui depuse eforturi pentru îmbunătățirea ratei vaccinării [8].

Tratamentul cancerului cervical depinde de: vârsta pacientei, răspândirea bolii, tipul histologic și de resursele disponibile la nivel local a fiecărei țări. Tratamentul poate implica: tratamentul chirurgical conservator sau radical, chimioradioterapia sau un tratament combinat și complex.

Tratamentul chirurgical conservator care păstrează funcția menstruală și fertilitatea au devenit standard pentru femeile tinere, mai ales nulipare, cu boală în stadiu incipient [8]. Opțiuni de tratament pentru femeile care nu doresc să păstreze fertilitatea:

O histerectomie simplă (totală) poate fi o opțiune dacă tumora nu prezintă o invazie limfovaculară. Dacă este invazie limfovaculară și perineuronală, atunci poate fi necesară o histerectomie radicală împreună cu îndepărtarea ganglionilor pelvini [15,6].

Pentru pacientele cu cancer de col uterin, stadiul IA2-T1a2NoMo, opțiunile de tratament pentru femeile care doresc să păstreze fertilitatea sunt:

- LLETZ cu o procedura de excizie largă electrochirurgicală cu ansă cu îndepărtarea ganglionilor pelvieni (disecția ganglionilor limfatici ai pelvisului);
- trahelectomie radicală abdominală, vaginală sau laparoscopică cu limfadenectomie pelvină [6].

Opțiuni de tratament pentru femeile cu cancer de col uterin, stadiul IA2, care nu doresc să păstreze fertilitatea sunt, deoarece există un risc mic de metastaze ale ganglionilor limfatici, limfadenectomia pelvină pe lângă histerectomia radicală. sau simplă fie cu limfadenectomie pelvină sau evaluarea ganglionilor santinelă, poate fi un tratament chirurgical adecvat.

Pentru pacientele cu cancer de col uterin, stadiul IB1-T1b1NoMo, care doresc păstrarea fertilității, poate fi efectuată o trahelectomie radicală, indicată pentru tumorile din stadiul IA2 – IB1 cu diametrul mai mic sau egal cu 2 cm [11].

Pentru pacientele cu cancer de col uterin, stadiul IB2-T1b2NoMo, chirurgia sau radioterapia poate fi aleasă ca tratament primar în funcție de alți factori ai pacientelor, deoarece ambele au rezultate similare.

Avantajele tratamentului chirurgical sunt: este posibil să se determine stadiul postoperator tocmai pe baza examenului histopatologic, permițând astfel individualizarea tratamentului postoperator pentru fiecare pacient și este posibilă conservarea funcției ovariene.

Foarte multe studii relevă faptul că trahelectomia radicală este la fel de eficientă în stadiul incipient și, totodată, menține potențialul de conservare a fertilității [12, 13, 14].

Conceptul păstrării corpului uterin și a anexelor în timpul trahelectomiei radicale a fost publicat de către

Aburel în 1932 și citat de Chiricuță, dar nu au fost raportate sarcini cu succes [2]. Cel care a descris primul tehnica a fost Darget, în 1994. Prima sarcină cu succes la 3 ani după trahelectomie radicală a fost în anul 2003 [1].

SCOPUL CERCETĂRII:

Studierea particularităților tratamentului conservator la pacientele nulipare cu cancer de col uterin pentru păstrarea funcției menstruale și a fertilității.

MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE UTILIZATE ÎN CADRUL STUDIULUI

Este un studiu tip meta-analiză, unde au fost identificate un total de 100 de articole și au fost excluse 80, deoarece nu îndeplineau criteriile stabilite pentru studiu.

Analiza finală a cuprins 20 de studii clinice, în total 4.568 de paciente cu cancer de col uterin supuse tratamentului chirurgical conservator. Trei studii au vizat paciente cu cancer de col uterin incipient, tratate chirurgical conservativ prin conizarea sau LLETZ a 946 de paciente și 17 de studii raportate cu trahelectomie radicale a 3539 de paciente.

Căutările electronice folosind Google scholar, PubMed, Cochrane Library au fost efectuate pentru studii publicate în limbile engleză și rusă între anii 2003 și 2019.

Strategia de căutare, criteriile de selecție și termenii folosiți în căutare au fost „cancerul de col uterin”, „trahelectomie radicală”, „conizare”, „păstrarea fertilității”, „rezultat oncologic și obstetric”.

Listele de referință ale tuturor articolelor identificate de căutările noastre au fost revizuite pentru a identifica studiile cu date nepublicate.

Pacientele studiate în această meta-analiză reprezintă femei cu cancer de col uterin stadiul IA-IB conform sistemului de stadializare FIGO 2017, care au dorit să-și mențină funcția menstruală și fertilitatea. Pacientele au fost supuse tratamentului conservator cu păstrarea fertilității, prin conizare, LLETZ sau trahelectomie radicală cu sau fără limfadenectomie pelvină.

Un criteriu de evaluare a articolelor este aprecierea: numărul de sarcini duse la termen, rata de recidivă și mortalitatea pacientelor cu cancer de col uterin incipient.

Pacientele studiate aveau vârsta cuprinsă între 16 ani și 41 ani, vârsta medie fiind de 33 de ani.

În acest studiu, rata sarcinii a fost definită ca numărul de femei care au conceput cu succes sarcina. Un alt grup de paciente, fiind cele care și-au păstrat fertilitatea, dar nu au fost raportate sarcini pe perioada monitorizării.

Am numărat pacientele cu recidivă și femeile decedate din cauza procesului tumoral, pentru a evalua supraviețuirea cancerului colului uterin după tratament chirurgical conservator.

Am calculat rata avortului spontan și nașterii premature, pentru o descriere suplimentară a evoluției sarcinii la pacientele cu cancer de col uterin incipient după tratament conservativ.

Datele privind rata sarcinii, avortului, nașterii premature, recidivei și mortalității au fost extrase din fiecare cercetare. Am calculat înregistrarea raportului și eroarea standard corespunzătoare pentru fiecare cercetare.

Pacientele care au fost tratate chirurgical conservator prin conizare sau LLETZ, raportate în 3 studii clinice, au fost în număr de 946 de cazuri, inclusiv 845 de femei (89,3%) cu stadiul IA1, 2 femei (0,2%) cu stadiul IA2 și cu stadiul IB1 99 de paciente (10,5%).

tând o rată de avort comună de 8%, De asemenea, rata de naștere prematură a fost calculată în fiind de 19,8%.

Urmărind tabelul 3. putem observa, din cele 20 de articole studiate, în 4 dintre ele nu au fost raportate rate ale fertilității, iar în ceea ce privește meta-analiza celor 16 lucrări putem formula următoarele date, pacientele care au avut tentativa de a rămâne însărcinate au fost 31,2%, rata femeilor însărcinate 58,4%, iar rata nașterilor la termen vii fiind 58,6%.

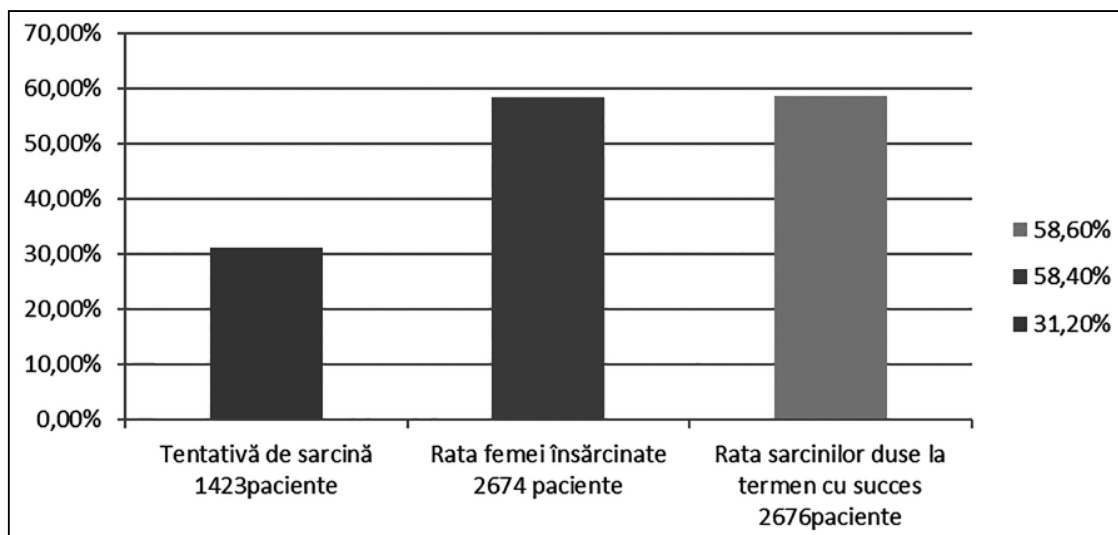


Figura 1. Repartizarea pacientelor cu cancer de col uterin după tratament chirurgical conservator prin trahelectomie radicală după rata de fertilizare

Pacientele care au fost tratate prin trahelectomie radicală fără linfadenectomie au fost în număr de 1777. Cu stadiul I A1 au fost diagnosticate 383 de paciente (21,5%), stadiul IA2 – 674 de paciente (27,48%), stadiul IB1 – 643 de paciente (26,2%) și cu stadiul IB2 – 77 de paciente respectiv, 3,14%.

Pacientele care au fost tratate prin trahelectomie radicală cu linfadenectomie pelvină au fost în număr de 1792, cu stadiul I A1 au fost diagnosticate 540 de paciente (30,1%), stadiul IA2 – 372 de paciente (20,7%), stadiul IB1 880 paciente (49,10%) și cu stadiul IB2 – 6 paciente, respectiv, 0,33%.

Meta-analiza celor 3 de studii clinice unde tratamentul chirurgical conservativ a fost prin conizare sau LLETZ, au raportat rezultatele sarcinii în 54,5%. Femeile tinere au obținut cel puțin o sarcină după conizare, dintre toate pacientele care au conceput sarcina, rata avortului spontan a fost de 4%, rata nașterii premature a fost de 20%.

Meta-analiza celor 17 studii cu tratament conservator cu păstrarea fertilității prin trahelectomie radicală cu sau fără linfadenectomie recidive și cazuri de deces au fost raportate în toate articolele. În aceste 17 studii indicate, 391 de femei după tratamentul conservator au conceput cel puțin o dată, ceea ce a însemnat o rată de fertilitate de 42,2%.

Au fost înregistrate 114 sarcini, din care mai multe cazuri au avut avort în primul sau al doilea trimestru, reprezen-

Concluzii

- Factorii de decizie în aplicarea tratamentului chirurgical conservativ la pacientele cu cancer de col uterin sunt vârsta, dorința de păstrare a funcției menstruale și a fertilității dimensiunile tumorii până la 2 cm, subtipul histologic, profunzimea de invazie, răspândire limfatică sau implicare parametrială.
- În funcție de ratele reduse de recidivă după tratamentul conservator prin conizare sau trahelectomie radicală și o proporție suplimentară productivă la femeile care au reușit să rămână gravide și să ducă nașterile până la termen. Pacientele care au avut tentativa de a rămâne însărcinate după tratament conservativ au fost 31,2%, rata femeilor însărcinate – 58,4% iar rata nașterilor la termen fiind de 58,6%.

Bibliografie

- Cancerul cervical. Protocol clinic național PCN-142, Chișinău, 2020.
- Chiricuță, Colpohisterectomia lărgită subfundică, Chirurgia Ginecologică, București 1981:714-722.
- Manualul AJCC American Joint Committee on Cancer de stadializare a cancerului ediția a VIII-a 2017:681-690.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol. Jan-2016, Vol. 127 (1), p.2-20.

5. Castellsague X., Pawlita M., Roura E. et al. Prospective seroepidemiologic study on the role of human papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the cohort. *International Journal of Cancer*. Vol. 135 (2), 2014, pag.440-452.
6. Federica Tomao, Giacomo Corrado, Fedro Alesandro Peccatori, Sara Boveri, Eleonora Petra Petri, Nicoletta Colombo, Fabio Landoni. Fertility-Sparing options in young women with cervical cancer. In: *Current Treatment options in Oncology* 2016: 17:5. 4.
7. Fowler JR, Jack BW. *Cancer, Cervical*. In: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2017: 28613745.
8. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Uterine Cervix. College of American Pathologists, 2017.
9. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*, Vol.379, 2018, pag.1905-1914.
10. Muhammed Fahri Unlersen, Kadir Sabanci, Muciz Ozcan. Determining Cervical Cancer Possibility by Using Machine Learning Methods. In: ISSN , 2017: 2454-5031
11. Neerja Bhatla, Daisuke Aoki, Daya Nand Sharma, Rengaswamy Sankaranarayanan. Cancer of the cervix. In: *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018:vol 143:22-36.
12. Palfalvi L, Ungar L, Boyle D, et al. Announcement of healthy baby boy born following abdominal radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 249.
13. Shepherd J., Mould T., Oram DH., Radical trachelectomy:a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer 2001;108:882-5
14. Shepherd J.,Crawford RAF,Oram DH., Radical trachelectomy:a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer 1998;105:912-16
15. Torre LA,Bray F., et al. Global cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108 International Agency for Research on cancer, EUCAN 29 aprilie 2017.