

MANUAL DE
GINECOLOGIE
ONCOLOGICĂ

Ediția a treia

Autori

Douglas A. Levine, MD

Director, Gynecologic Oncology
Head, Gynecology Research Laboratory
Professor, Obstetrics and Gynecology
Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center
NYU Langone Health
New York, New York

Stéphanie L. Gaillard, MD, PhD

Assistant Professor
Oncology
Gynecology and Obstetrics
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland

Lilie L. Lin, MD

Associate Professor
Radiation Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
Houston, Texas

Dennis S. Chi, MD

Ronald O. Perelman Chair in Gynecologic
Surgery
Deputy Chief
Head of Ovarian Cancer Surgery
Gynecology Service
Department of Surgery
Memorial Sloane Kettering Cancer Center
New York, New York

Andrew Berchuck, MD

Director
Division of Gynecologic Oncology
Department of Obstetrics and Gynecology
Director
Gynecologic Cancer Program
Duke Cancer Institute
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Don S. Dizon, MD, FACP

Professor of Medicine, Brown University
Director of Women's Cancers, Lifespan Cancer
Institute
Director of Medical Oncology, Rhode Island
Hospital
Providence, Rhode Island

Catheryn M. Yashar, MD

Professor
Chief of Breast and Gynecologic Services
Medical Director La Jolla
University of California, San Diego
San Diego, California



MANUAL DE GINECOLOGIE ONCOLOGICĂ

Ediția a treia

Douglas A. Levine
Stéphanie L. Gaillard
Lilie L. Lin
Dennis S. Chi
Andrew Berchuck
Don S. Dizon
Catheryn M. Yashar

Coordonatorii ediției în limba română:

Prof. Dr. Alexandru Blidaru

Prof. Dr. Elvira Brătilă

Prof. Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu

Prior.
București, 2022

PRIOR MEDIA GROUP

Adresă: Str. Răspântiilor, nr. 32,
sector 2, București, 020548
Telefon: +4021 210 8908
E-mail: office@prior.ro
Web: www.prior.ro; www.ebookshop.ro

Prior.**Ediția originală:**

Handbook for Principles and Practice of Gynecologic Oncology, Third Edition, ISBN 9781975141066

Copyright © 2021 Wolters Kluwer

Copyright © 2015 Wolters Kluwer. Copyright © 2010 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

Ediția în limba română:

Manual de ginecologie oncologică, Ediția a treia

© 2022 Editura PRIOR, București, România

Toate drepturile asupra prezentei ediții aparțin Prior Media Group. Nici o parte a prezentei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nici o formă, fie ea tipărită sau electronică, incluzând fotografierea, înregistrarea sau vreo altă formă de stocare, fără acordul scris al editorului.

Published by arrangement with Wolters Kluwer Health Inc., USA.

Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title and therefore it does not take any responsibility for the inaccuracy or errors of this translation. (Wolters Kluwer Health nu a participat la traducerea acestui titlu și, prin urmare, nu își asumă nici o responsabilitate pentru inexactitatea sau erorile acestei traduceri.)

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Manual de ginecologie oncologică / Douglas A. Levine, Stephanie L. Gaillard, Lilie L. Lin, ... ;

coord. ed. în lb. română: Alexandru Blidaru, Elvira Brătilă, Monica Mihaela Cîrstoiu. -

Ed. a 3-a. - București : Prior, 2022

Conține bibliografie

Index

ISBN 978-606-9666-25-8

I. Levine, Douglas A.

II. Gaillard, Stephanie L.

III. Lin, Lilie L.

IV. Blidaru, Alexandru (coord.)

V. Brătilă, Elvira (coord.)

VI. Cîrstoiu, Monica Mihaela

618

În această carte sunt furnizate indicații precise, reacții adverse și scheme de dozare pentru medicamente, dar este posibil ca acestea să sufere modificări. Cititorul este rugat să revizuiască informațiile de pe ambalaj ale producătorilor medicamentelor menționate. Autorii, redactorii, editorii sau distribuitorii nu sunt responsabili pentru erori, omisiuni sau pentru orice consecință rezultată în urma aplicării informațiilor din această lucrare și nu oferă nici o garanție, expresă sau implicită, cu privire la conținutul publicației. Autorii, redactorii, editorii și distribuitorii nu își asumă nici o răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății rezultate din această publicație.

Această lucrare nu înlocuiește evaluarea personalizată bazată pe examinarea fiecărui pacient de către profesioniștii din domeniul sănătății și luarea în considerare, printre altele, a vârstei, a greutateii, a sexului, a afecțiunilor medicale actuale sau anterioare, a istoricului medicației, a analizelor de laborator, precum și a altor factori unici pentru pacient. Editorul nu oferă sfaturi sau îndrumări medicale, iar această lucrare reprezintă doar un instrument de referință. Profesioniștii din domeniul sănătății, și nu editorul, sunt singurii responsabili pentru utilizarea acestei lucrări, inclusiv pentru toate recomandările medicale și pentru orice diagnostic și tratament rezultat.

Editor: Ion Arzoiu

Redactare: Diana Cîmpeanu; Teodora Slăvuică

Corectură: Diana Cîmpeanu; Teodora Slăvuică

Tehnoredactare și pregătire pentru tipar: Carmen Dumitrescu

Tipărit la R.A. Monitorul Oficial.



COLABORATORI

Stefany Acosta-Torres, MD

Clinical Fellow
Gynecology and Obstetrics
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland

Monica Avila, MD

Fellow
Gynecologic Oncology and
Reproductive Medicine
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Christine Chin, MD

Assistant Professor
Radiation Oncology
Vagelos College of Physicians
and Surgeons
Columbia University Irving
Medical Center
New York, New York

Stéphanie L. Gaillard, MD, PhD

Assistant Professor
Oncology
Gynecology and Obstetrics
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland

Deanna Gerber, MD

Assistant Professor
Obstetrics and Gynecology
Laura and Isaac Perlmutter Cancer
NYU Langone Health
New York City, New York

Kari Hacker, MD, PhD

Assistant Professor
Obstetrics and Gynecology
Laura and Isaac Perlmutter
Cancer
NYU Langone Health
New York City, New York

Douglas A. Levine, MD

Director, Gynecologic Oncology
Head, Gynecology Research
Laboratory
Professor, Obstetrics and Gynecology
Laura and Isaac Perlmutter Cancer
Center
NYU Langone Health
New York, New York

Lilie L. Lin, MD

Associate Professor
Radiation Oncology
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Melissa H. Lippitt, MD, MPH

Clinical Fellow
Gynecology and Obstetrics
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland

Jonathon Posey, MD

Research Coordinator
Oncology
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland

Christina H. Son, MD

Assistant Professor
Radiation & Cellular Oncology
University of Chicago
Chicago, Illinois

Elaine M. Walsh, MB, BCh, PhD

Clinical Fellow
Oncology
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland

Erica Weston, MD, MHS

Clinical Fellow
Gynecology and Obstetrics
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland



Această carte este dedicată tuturor celor care îi îngrijesc pe pacienții noștri din secții și din sălile de operație, precum și familiilor noastre care ne susțin.

PREFAȚĂ LA EDIȚIA ORIGINALĂ

Medicina reprezintă un domeniu în continuă evoluție, iar ginecologia oncologică nu face excepție. Într-adevăr, această specialitate se află într-o constantă schimbare, întrucât noile rezultate publicate îmbunătățesc înțelegerea și tratamentul acestui tip de neoplazii. Prin urmare, am realizat *Handbook for Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (PPGO) ca o completare a tratatului *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (tratatul principal). Am conceput acest manual în special pentru studenți, medici rezidenți, asistente și pentru toți cei aflați la început în ginecologia oncologică, care au nevoie să se familiarizeze rapid cu elementele esențiale ale acestui domeniu și doresc să aibă toate aceste informații adunate într-un singur loc. Acest manual constituie un rezumat al noutăților apărute după publicarea tratatului.

Manualul PPGO sintetizează subiectele principale ale tratatului, punând accent pe informațiile esențiale. Este organizat pe capitole, care acoperă fiecare dintre localizările principale ale cancerului. În plus, include și principiile tratamentului oncologic pentru a introduce cititorul nu numai în domeniul ginecologiei oncologice, ci și în terapia oncologică. De asemenea, am subliniat punctele-cheie ale fiecărui capitol, pentru a ne asigura că sunt prezentate cele mai importante informații alături de algoritmi terapeutici. În plus, la sfârșitul fiecărui capitol sunt recomandate câteva articole și referințe, iar în tratat poate fi găsită o bibliografie mai complexă. Când simt nevoia de aprofundare a informațiilor, cititorii pot trece ușor de la capitolele din acest manual la capitolele mai amănunțite din tratatul principal.

Mai multe dintre capitolele acestei noi ediții au avut drept coautori specialiști în oncologie și colegi, cărora le mulțumim pentru contribuția lor. Stagiarii și rezidenții noștri ne-au oferit o perspectivă neprețuită asupra informațiilor pe care aceștia sunt interesați să le găsească într-un manual clinic.

Sperăm că această carte își va îndeplini scopul, și anume acela de a fi o introducere convingătoare într-un domeniu interesant și aflat într-o continuă schimbare – un domeniu în privința căruia avem speranța că ceilalți îl vor vedea la fel de fascinant precum îl percepem noi.

MULȚUMIRI

În primul rând, dorim să le mulțumim autorilor tratatului *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, ediția a șaptea, din capitolele căruia au rezultat în mare parte capitolele manualului prezent. De asemenea, le mulțumim și colegilor oncologi care au ajutat la crearea de nou conținut și care s-au asigurat că abordăm ariile de maximă importanță și interes. Totodată, mulțumirile noastre se îndreaptă către Sean McGuire, editor de dezvoltare, și Nicole Dernoski, editor de achiziții, din cadrul Wolters Kluwer, pentru expertiza și îndrumarea lor de specialitate pe tot parcursul realizării acestei ediții. Îi apreciem foarte mult pe toți stagiarii noștri, care ne oferă motivația pentru a preda și a învăța în fiecare zi. Și, desigur, le mulțumim tuturor pacienților noștri, care reprezintă o sursă de inspirație și care ne servesc drept profesori.



PREFAȚĂ LA EDIȚIA ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Am răspuns cu bucurie invitației Editurii Prior de a coordona traducerea celei de-a treia ediții a *Manualului de Ginecologie Oncologică*. Proiectul a fost unul foarte interesant atât pentru coordonatori, cât și pentru traducători și suntem cu toții convingeți că această lucrare poate contribui la îmbunătățirea calității activității medicale în domeniul ginecologiei oncologice.

Conținutul actualizat și informațiile medicale prezentate într-un mod concis și sistematizat fac din această lucrare un volum ușor de parcurs pentru cei interesați de diagnosticul și tratamentul afecțiunilor oncologice din sfera ginecologiei.

Într-un domeniu în care cercetarea evoluează constant și volumul de informații se actualizează neîncetat, sperăm ca această ediție a *Manualului de Ginecologie Oncologică* să fie un instrument util atât pentru cei care se află la început de drum, cât și pentru cei cu experiență în această arie medicală.

Prof. Dr. Alexandru BLIDARU



CUPRINS

Colaboratori v

Prefață la ediția originală vi

Mulțumiri vi

Prefață la ediția în limba română vii

Coordonatori ix

Traducători ix

- 1 Principii de terapie sistemică în cancerele ginecologice** |
 - 2 Aspecte de biologie și fizica radiațiilor** 34
 - 3 Aspecte clinice în genetica neoplaziilor din sfera ginecologică** 65
 - 4 Leziunile preinvazive ale tractului genital** 77
 - 5 Vulva** 96
 - 6 Vaginul** 122
 - 7 Colul uterin** 148
 - 8 Corpul uterin: tumorile epiteliale** 188
 - 9 Corpul uterin: tumorile mezenchimale** 219
 - 10 Cancerul ovarian (inclusiv al trompei uterine)** 238
 - 11 Cancerul ovarian non-epitelial** 274
 - 12 Sarcina molară și neoplasmele trofoblastice gestaționale** 293
- Index** 307



COORDONATORI

Prof. Dr. Alexandru BLIDARU – Șef Disciplină Chirurgie Oncologică, Departament Chirurgie – Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București; Șef al Departamentului de Chirurgie și Ginecologie Oncologică II – Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București; Specializare în Oncologie Medicală și Chirurgie Plastică și Reconstructivă; Președinte al Societății Române de Chirurgie a Sânului și Oncologie.

Prof. Dr. Elvira BRĂȚILĂ – Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Prof. Dr. Monica Mihaela CÎRSTOIU – Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

TRADUCĂTORI

Capitolul 1:

- Dan JINGA – Medic primar Oncologie medicală; Doctor în Științe medicale.
- Ruxandra JINGA – Studentă, *Newcastle School of Medical Education*, UK.
- George CARAGHEORGHE – Medic rezident Chirurgie generală, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București; Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Capitolul 2:

- Liviu STOLERU – Medic primar Radioterapie.
- Smaranda STOLERU – Doctor în Științe medicale; Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Aniela Roxana NODIȚI – Medic specialist Chirurgie generală, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Capitolul 3:

- Alexandru BAROȘ – Medic specialist Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București; Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Alina POTORAC – Medic rezident Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București.

Capitolul 4:

- Diana SECARĂ – Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Ana Veronica UZUNOV – Școala Doctorală a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Capitolul 5:

- Andreea Ruxandra ALBU – Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București; Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

- Monica Eliza EREMIĂ – Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București; Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Miruna PÎRLOG – Medic rezident, Spitalul Universitar de Urgență București.
- Oana Mihaela TEODOR – Medic rezident, Spitalul Universitar de Urgență București.

Capitolul 6:

- Sorin-Liviu VASILESCU – Medic primar Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București.
- Daniela-Cătălina MECA – Școala Doctorală a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Capitolul 7:

- Cristian Ioan BORDEA – Medic primar Chirurgie generală, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București; Șef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Eduart BĂLAȘA – Medic primar Obstetrică-Ginecologie.
- Aniela Roxana NODIȚI – Medic specialist Chirurgie generală, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Sabrina Ioana ȘTOICA – Medic specialist Obstetrică-Ginecologie.

Capitolul 8:

- Cătălin Bogdan COROLEUCĂ – Medic specialist Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Capitolul 9:

- Cătălin Bogdan COROLEUCĂ – Medic specialist Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

- Mihaela SULEA – Medic rezident Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București.

Capitolul 10:

- Silviu Cristian VOINEA – Medic primar Chirurgie generală, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București; Conferențiar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Horia CIOFLAN – Medic primar Obstetrică-Ginecologie; Doctor în Științe medicale.
- Mihai Florin MARIN – Medic primar Obstetrică-Ginecologie; Doctor în Științe medicale.
- Mihaela Alexandra RADU – Medic primar Obstetrică-Ginecologie; Doctor în Științe medicale.
- Ciprian IANOVICI – Medic rezident Chirurgie generală, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București; Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Capitolul 11:

- Cătălin Bogdan COROLEUCĂ – Medic specialist Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Andrei MANU – Medic rezident Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București.

Capitolul 12:

- Cătălin Bogdan COROLEUCĂ – Medic specialist Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București; Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
- Diana Elena SOARE – Medic rezident Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu”, București.



Principii de terapie sistemică în cancerele ginecologice

Introducere

Puncte-cheie

- Principiile terapiei sistemice moderne au la bază cunoștințe legate de caracteristicile de creștere și dezvoltare ale țesuturilor normale și tumorale.

Biologie tumorală

Dezvoltarea cancerului este produsul agresiunilor biologice exercitate individual și colectiv asupra genomului și asupra proteomului, prin modularea micromediului tumoral sau prin mecanisme de evitare a sistemului imun. De exemplu, agresiunile asupra principalelor gene reglatoare, responsabile de protecția integrității celulare (cum sunt *p53*, *BRCA 1/BRCA2*, *myc*, *ras* sau *src*), conduc la apariția de anomalii ulterioare în procesul de semnalizare celulară. Hanahan și Weinberg au descris șase caractere definitorii, fundamentale ale cancerului, care nu numai că îi definesc comportamentul, inclusiv capacitatea distinctivă de a permite creșterea tumorală și diseminarea metastatică, dar și ghidează dezvoltarea de medicamente orientate împotriva proceselor-cheie de reglare/supraviețuire în celulele maligne (Fig. 1.1). Cancerelor, în particular celele ginecologice, prezintă diversitate clonală și genomică, având drept consecință eterogenitatea celulară în spațiu și timp, conducând la comportamente clinice considerabil diferite.

Explicarea impactului terapiei sistemice se bazează parțial pe abilitatea noastră de a exploata diferențele dintre celulele normale și celulele maligne în ceea ce privește cinetica lor de creștere. Pe baza modelelor de creștere, se pot distinge trei populații de celule normale. *Celulele statice* sunt bine diferențiate și rareori suferă procese de diviziune celulară. *Celulele în expansiune* își păstrează capacitatea de a crește, dar sunt în mod normal inactive în starea lor adultă. *Celulele cu capacitate de reînnoire sau regenerabile* există într-o stare de continuă proliferare, diviziunea celulară fiind echilibrată de diferențierea finală. Aceste modele de creștere a celulelor normale explică parțial unele dintre efectele terapiei citotoxice și de ce unele țesuturi sunt cruțate. Populațiile de celule regenerabile, cu *turnover* constant, sunt cele mai susceptibile să sufere leziuni acute în urma chimioterapiei sau a radioterapiei. Acest fapt este reflectat de apariția frecventă, în timpul tratamentului cu medicamente citotoxice, a supresiei medulare limitante de doză, a mucozitelor, a azoospermiei și a alopeciei, cu relativă cruțare a compartimentelor non-proliferative, cum ar fi creierul, țesutul muscular, rinichiul, țesutul osos și ovocitele. Totuși, chiar și țesuturile care nu se divid pot suferi efecte tardive legate de lezarea ADN-ului.

Terapiile țintite și de precizie exploatează atât evenimentele legate de progresia cancerului, cât și eterogenitatea celulelor maligne, afectându-le predominant pe acestea, comparativ cu celulele normale. Terapiile țintite inhibă creșterea celulelor maligne, interferând cu moleculele specifice necesare în procesul de carcinogeneză și progresie

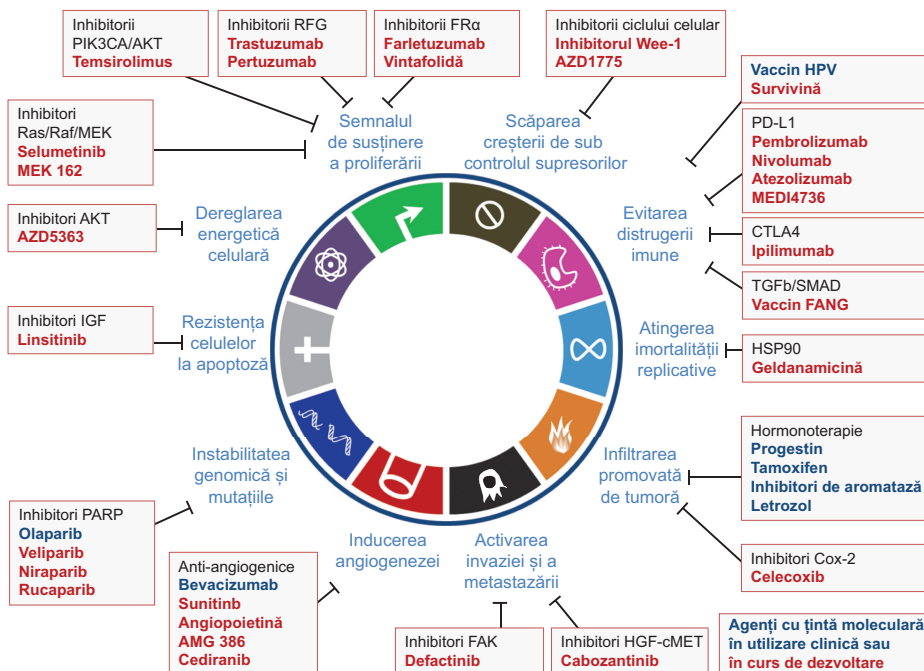


FIGURA 1.1 Conexiuni între cancer și agenți terapeutici în neoplaziile ginecologice (reproducere din Hanahan D, Weinberg RA. „Hallmarks of cancer: the next generation”, *Cell* 2011; 144: 646-674, cu permisiunea editurii Elsevier).

tumorală, prin identificarea mutațiilor capabile să inițieze și să mențină proliferarea malignă (*oncogenic drivers*) indispensabilă dezvoltării tumorale. Astfel, atât medicamentele antiangiogenice, cât și terapiile care țintesc calea reparării leziunilor din ADN-ul celulelor tumorale s-au dovedit eficiente în tratamentul cancerelor ovariene.

Creșterea tumorală – modelul Gompertz

Amplificarea exponențială a creșterii tumorilor maligne a fost caracterizată printr-un model denumit gompertzian. Acesta descrie un tipar de creștere exponențială în cursul diviziunii celulare inițiale, creștere care încetinește pe măsură ce tumora se mărește. Modelul gompertzian evidențiază faptul că, pe parcursul istoricului natural al cancerului, creșterea tumorii este neuniformă. Alte implicații potențial importante ale acestui model includ: (i) diseminarea metastatică poate să apară înaintea depistării leziunii primare; (ii) în stadiile finale, chiar și un număr redus de dublări ale diviziunilor celulare poate conduce la creșteri importante ale dimensiunilor tumorii.

Interacțiunile gazdă–tumoră

Este cunoscut faptul că, atât interacțiunile gazdă–tumoră, cât și micromediul tumoral joacă un rol complex în creșterea, dezvoltarea și metastazarea tumorii. Creșterea tumorală este dependentă de modularea factorilor ce țin de gazdă, inclusiv de procesele de evitare a sistemului imun, precum și de promovarea căilor angiogenice necesare

asigurării nutrienților și a oxigenului. Țintirea acestor căi de semnalizare, ce constituie suportul creșterii tumorale, poate reprezenta o strategie terapeutică eficientă.

Ciclul celular

Un rol important în înțelegerea biologiei cancerului și a efectului terapiei sistemice asupra creșterii tumorale îl joacă ciclul celular (Fig. 1.2). Celulele pot rămâne o lungă perioadă de timp în compartimentul postmitotic (G_0); în acest moment, celulele sunt inactivate, dar pot fi capabile să reintre în ciclul diviziunii celulare când sunt stimulate de factorii de creștere.

Ciclul celular începe în punctul de control G_1 , care se asociază cu diferite procese celulare incluzând atât sinteza de proteine și ARN, cât și procesele de reparare a leziunilor ADN-ului. După ce trec de punctul de control G_1 , celulele intră în faza de sinteză (S), marcată prin procesele de replicare ce au drept rezultat obținerea unei copii complete a ADN-ului celular. Ulterior, celulele ajung în punctul de control G_2 , pentru ca apoi să intre în faza activă a mitozei (M), formată din profază, metafază, anafază și telofază. După încheierea mitozei, celulele au ca opțiuni să continue să se diferențieze, să devină inactivate sau să se dividă încă o dată.

Cele mai multe medicamente chimioterapice întrerup procesul de diviziune celulară prin inhibiția sau interferența cu sinteza ADN-ului, a ARN-ului sau a proteinelor. Mai mult, celulele cu proliferare rapidă se caracterizează printr-o fază G_1 scurtă, fiind astfel mai sensibile la efectele chimioterapiei. Agenții cu acțiune specifică în ciclul celular utilizați în cancerul ginecologic sunt antifolații (G_1 , S), doxorubicina (S), sărurile de platină (G_1 , G_2 , S), taxanii (M) și bevacizumabul (G_0 , G_1 , S, G_2).

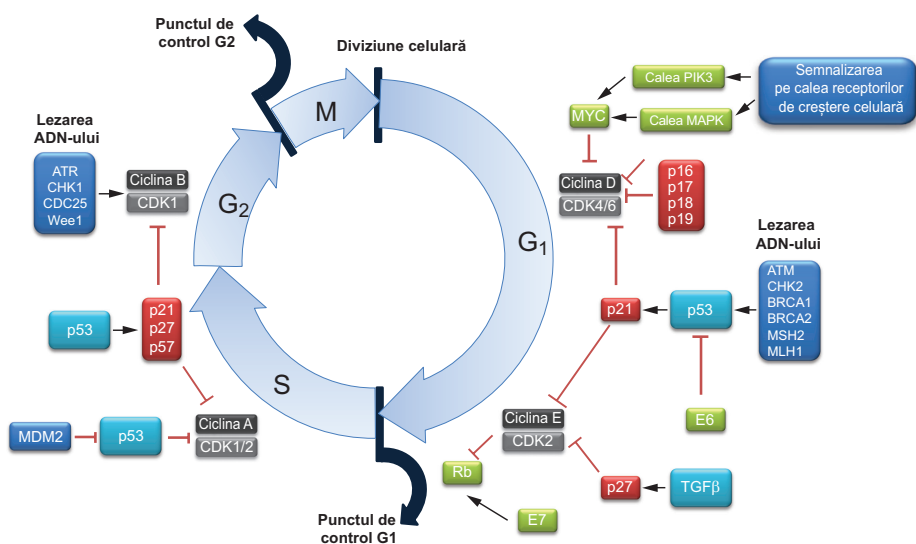


FIGURA 1.2 Reglarea ciclului celular. Ciclinele și kinazele dependente de ciclina (CDK) promovează progresia ciclului celular și sunt mediate prin intermediul moleculelor inhibitoare.

Principiile farmacologice ale terapiei sistemice

Puncte-cheie

- Calea de administrare depinde de mai mulți factori specifici atât medicamentului (solubilitate, mod de activare), cât și pacientului (fezabilitate și toleranță).
- Eficacitatea maximă a medicamentului depinde de optimizarea ariei de sub curbă concentrație-timp la nivelul localizărilor tumorale.
- Inactivarea și excreția agenților terapeutici se realizează în principal la nivelul ficatului, al rinichilor și al țesuturilor corpului, eliminarea prin materii fecale fiind mai redusă.
- Înțelegerea potențialului interacțiunilor medicamentoase este esențială atât în sensul creșterii toxicităților, cât și în cel al reducerii eficacității terapeutice.
- Dozarea chimioterapiei se va face în funcție de obiectivele și de tipul tratamentului. Schemele de administrare intensive se utilizează cu precădere în scop adjuvant sau neoadjuvant.

Modul de administrare a tratamentului sistemic

Tratamentul adjuvant primar se administrează cu intenție curativă atunci când nu există dovezi ale bolii reziduale, postoperator și/sau post-radioterapie. Terapia adjuvantă este luată în discuție când riscul de recidivă după tratamentul inițial al bolii este relativ crescut (în general, >20%) și nu se recomandă în mod obișnuit atunci când riscul de recidivă este mai mic de 10%.

Tratamentul neoadjuvant se referă, în general, la utilizarea terapiei sistemice în controlul bolii local avansate atunci când se apreciază că intervenția chirurgicală sau radioterapia imediată este dificil de realizat. În unele situații clinice, răspunsul la tratamentul sistemic inițial poate conduce la îmbunătățirea prognosticului și la reducerea morbidității.

Chimioterapia concomitentă cu iradierea (chimio-radioterapia) utilizează agenții citotoxici cu scopul sensibilizării tumorii la efectele radioterapiei administrate cu intenție curativă. Procedeele sunt aplicate mai ales pentru tratamentul primar al formelor de cancer de col uterin local avansat. În general, durata chimioterapiei coincide cu durata radioterapiei externe. Deși dozele administrate săptămânal pot părea reduse, aceste scheme utilizate preferențial depășesc, în general, doza totală de chimioterapie folosită pentru tratamentul bolii avansate. De aceea, pacienții necesită monitorizare pentru a preveni toxicitatea cumulativă și întreruperile tratamentului generate de aceasta.

Tratamentul de menținere se referă la conceptul administrării continue a terapiei sistemice după un tratament definitiv, având scopul de a preveni recidiva bolii, fie prin distrugerea celulelor neoplazice cu capacitate lentă de diviziune, fie prin reducerea *turnover*-ului celulelor maligne, prin căi de semnalizare inhibitoare sau prin control imun. Tratamentul de menținere implică atât cure prelungite de terapie citotoxică, cât și agenți cu țintă moleculară, ca modalitate de prelungire a perioadelor în care boala este controlată. Intenția este aceea de a prelungi supraviețuirea, fără a compromite calitatea vieții. Scopul terapiei de menținere rezidă în faptul că, pentru multe cancere avansate, rata de recidivă după tratamentul definitiv este crescută, prin existența unei populații celulare maligne care rămâne în stare inactivă și care va constitui sursa ulterioară de progresie a bolii. Tratamentul de menținere administrat în cursul

perioadelor de remisiune ar putea permite atât creșterea intervalului dintre curele de chimioterapie, cât și prelungirea potențială a supraviețuirii.

Obiectivele terapiei sistemice

Deși există câteva principii generale care permit orientarea clinicianului în alegerea claselor de medicamente sau a combinațiilor adecvate, decizia de utilizare a acestora trebuie evaluată atent pentru fiecare pacient în parte. Factorii esențiali implicați în formularea recomandării terapeutice sunt enumerați în Tabelul 1.1.

Alegerea tratamentului este influențată de probabilitatea de a obține un beneficiu clinic, precum și de înțelegerea potențialului toxic al acestuia. Tumorile primare pot fi grupate în funcție de șansa de a obține un răspuns clinic de durată la tratament. Există un grup de tumori în cazul cărora chimioterapia s-a dovedit a fi curativă pentru majoritatea pacientelor, de exemplu coriocarcinoamele și tumorile celulelor germinale ovariene. Aceste femei trebuie tratate agresiv, cu intenție curativă. Într-un astfel de context, toxicitatea este acceptabilă în condițiile în care este reversibilă, iar probabilitatea supraviețuirii pe termen lung este mare.

Un al doilea grup de tumori, incluzând carcinomul ovarian epitelial avansat, prezintă o rată crescută de răspuns la tratamentul primar (>75%), cu prelungirea supraviețuirii fără semne de boală și a supraviețuirii globale mediane, dar fără beneficii curative. În general, pacientele cu aceste tumori beneficiază de terapie în ceea ce privește creșterea supraviețuirii sau îmbunătățirea calității vieții și, în lipsa unor contraindicații, tratamentul primar trebuie administrat în doze complete.

Al treilea grup de cancer, ce include cancerul endometrial avansat (sau recidivat), cancerul de col uterin, carcinomul seros ovarian bine diferențiat și carcinosarcomul uterin (tumorile mülleriene mixte), prezintă o rată redusă sau intermediară de răspuns la chimioterapia primară, cu durată mai scurtă de remisiune și îmbunătățire limitată a supraviețuirii globale. Administrarea unei scheme de tratament inițial este rezonabilă, dar cu monitorizarea atentă a toxicității și a răspunsului terapeutic. Alte

TABEL 1.1 Mențiuni importante înainte de administrarea medicamentelor antineoplazice

Istoricul natural al neoplaziei	<ul style="list-style-type: none"> ● Biopsie doveditoare a neoplaziei. ● Identificarea localizării primare. ● Rata progresiei sau gradarea tumorii. ● Stadiul bolii, căi de diseminare.
Caracteristicile pacientului	<ul style="list-style-type: none"> ● Vârsta fiziologică, statusul nutrițional, statusul de performanță. ● Funcția organelor vitale; rezerva de măduvă osoasă. ● Comorbidități. ● Tratamente anterioare.
Tratamentul de sprijin	<ul style="list-style-type: none"> ● Facilități adecvate pentru evaluarea, monitorizarea și tratamentul toxicităților potențiale produse de medicamente. ● Status emoțional, social și financiar; sprijinul familiei. ● Colaborarea cu medicul care a făcut trimiterea către specialist.
Scopul tratamentului	<ul style="list-style-type: none"> ● Parametrii de monitorizare a răspunsului obiectiv la tratament. ● Beneficii potențiale. <ul style="list-style-type: none"> ■ Intenție curativă. ■ Îmbunătățirea și susținerea calității vieții. ■ Controlul bolii. ■ Atenuarea simptomelor.

tumori, inclusiv leiomiosarcomul uterin, sunt mai rezistente la terapia primară, răspunsul obiectiv fiind obținut rar și fără prelungirea supraviețuirii. În acest caz, utilizarea chimioterapiei trebuie atent cântărită, cu accent particular pe includerea acestor paciente în studii clinice bine structurate, pentru evaluarea unor tratamente inovative.

În cazul femeilor cu recidivă sau progresie a bolii după prima linie de chimioterapie, așteptările privind răspunsul la tratamentul ulterior sunt reduse din cauza apariției rezistenței la medicamente, dar și a influenței tratamentului anterior și/sau a bolii asupra statusului de performanță și a funcționării organelor vitale ale pacientei. În aceste condiții, scopul tratamentului este reprezentat, în general, de controlul sau ameliorarea simptomelor produse de boală, precum și de menținerea calității vieții în parametri acceptabili. În cazul acestor paciente, se obține mai frecvent stabilizarea bolii decât un răspuns obiectiv la tratament. Utilizând scheme adecvate de chimioterapie, care evită toxicitatea cumulativă, administrarea tratamentului în cazul lipsei de progresie a bolii se poate face pe lungi perioade de timp, cu menținerea unei calități acceptabile a vieții.

Selecția schemei adecvate de tratament trebuie realizată prin consultarea ghidurilor și pe baza rezultatelor studiilor clinice randomizate. Au fost evaluate mai multe scheme combinate de chimioterapie, considerate astăzi drept „standard terapeutic” pentru tratamentul primar al bolii în stadii avansate sau recidivate. Deși, prin utilizarea schemelor combinate de chimioterapie, se obțin creșteri ale ratei de răspuns tumoral, evoluția pe termen lung a acestor paciente poate fi similară cu cea a persoanelor care primesc tratament optim secvențial în monoterapie. Astfel, monoterapia poate fi considerată o opțiune rezonabilă în cazul celor care nu tolerează scheme combinate de tratament.

Chimioterapia sistemică

În prezent, ne aflăm în plină tranziție de la tratamentul cu agenți citotoxici convenționali către strategii terapeutice noi ce încorporează terapii cu țintă moleculară. Chiar și în contextul modificării de paradigmă în tratamentul oncologic, câteva medicamente citotoxice convenționale joacă în continuare un rol esențial în planul de tratament pentru pacientele diagnosticate cu cancer ginecologic. Pe baza combinării unor factori intrinseci cu factori dobândiți, majoritatea tumorilor avansate vor dezvolta, în cele din urmă, o rezistență largă la chimioterapia citotoxică convențională, motiv pentru care s-a reînnoit interesul pentru abordările imunologice și biologice cu mecanisme de rezistență independente de cele ale terapiilor clasice. Anumite cancere, cum este coriocarcinomul, pot fi vindecate printr-o unică administrare a unui singur medicament. Totuși, majoritatea cancerelor sunt intrinsec mai puțin sensibile la tratament și necesită, pentru a obține beneficiu clinic, administrarea unor scheme complexe de chimioterapie ce utilizează mai multe cure/cicluri. Distribuția tratamentului în cure multiple permite refacerea organismului, medicamentele utilizate atingându-și pragul cumulativ ce permite regresia tumorală și vindecarea.

Medicamentele citotoxice utilizate în mod obișnuit în tratamentul cancerelor ginecologice, precum și toxicitățile acestora și potențialul emetogen sunt prezentate în Tabelul 1.2.

Densitatea și intensitatea dozelor de chimioterapie

La evaluarea eficienței globale a regimului terapeutic contribuie atât doza și frecvența administrării medicamentelor, cât și spectrul și severitatea toxicității (Fig. 1.3). Intensitatea dozei reprezintă o măsură standardizată a cantității de medicament administrat într-o perioadă de timp. Studiile preclinice demonstrează existența unei relații de tip sigmoidal între doza administrată și răspunsul tumoral. A fost evaluată

TABEL 1.2 Agenți citotoxici utilizați frecvent în tratamentul neoplaziilor ginecologice

Agent	Clasificare	Mecanism primar de acțiune	Reacții adverse notabile (frecvență %)	Potențial emetogen ^a	Management Observații
Bleomicină	Antibiotic antitumoral	Generează specii de radicali liberi de oxigen ce produc rupturi ale catenelor ADN-ului	<ul style="list-style-type: none"> Toxicitate pulmonară (10%): risc crescut la doze >400 UI la fumători, boli pulmonare preexistente, expunere la O₂ Toxicitate cutanată Reacții de hipersensibilitate (25%) Evenimente vasculare rare (IM, AVC, sindrom Raynaud) 	Minim	<ul style="list-style-type: none"> Înainte de începerea tratamentului: Rx pulmonară, TFP cu DLCO/capacitate vitală (VC) și ori de câte ori este indicat Se va evita expunerea la FIO₂ (crește riscul lezării pulmonare) Se interzice fumatul
Capecitabină	Antimetabolit	Promedicament pentru 5-fluorouracil, ce implică activare prin reacții enzimatiche la nivel hepatic și tumoral, inhibă timidilat-sintetaza	<ul style="list-style-type: none"> GI: diaree (limitarea dozei la 55% dintre pacienți), mucozită, GV ($\leq 50\%$) LFT ($\leq 40\%$) Dermatologice: PPE (15%–20% forme severe) Vasculare: vasospasm rar; risc crescut pentru cei cu IM în istoric 	Scăzut	<ul style="list-style-type: none"> Administrare orală Interacțiune cu warfarina

(continuare)

TABEL 1.2 Agenți citotoxici utilizați frecvent în tratamentul neoplaziilor ginecologice (continuare)

Agent	Clasificare	Mecanism primar de acțiune	Reacții adverse notabile (frecvență %)	Potențial emetogen ^a	Management Observații
Carboplatină	Analog organic de platină	Activare prin introducerea unor molecule de apă și formarea adducturilor ADN-ului	<ul style="list-style-type: none"> Mielosupresie: în special, trombocitopenie (nadir: ziua 21) Reacții de hipersensibilitate (risc maxim în cursul terapiei ulterioare) Sterilitate/insuficiență ovariană 	Moderat	<ul style="list-style-type: none"> Eliminare predominant renală: doză calculată pe baza ariei de sub curbă prin formula Calvert de estimare a RFG În tratamentul combinat, se administrează după paclitaxel
Cisplatină	Analog de platină	Activare rapidă prin introducerea unor molecule de apă și formarea adducturilor ADN-ului	<ul style="list-style-type: none"> Nefrototoxicitate: 10-20 de zile post-administrare (35%-40%), se elimină prin mecanisme non-renale Pierderi de electroliți: Mg, Ca, K GI: emeză acută și întârziată Mielosupresie Neurotoxicitate: neuropatie senzorială periferică (obișnuită, cumulativă); ototoxicitate; encefalopatie/convulsii/disfuncție motorie (rar) Vasculare (rare): IM, arterită, AVC, sindrom Raynaud Sterilitate/insuficiență ovariană 	Moderat	<ul style="list-style-type: none"> Utilizată adesea ca agent de radiosensibilizare

Ciclofosamidă	Agent alchilant	Activare microzomală hepatică; formarea unor legături între catenele ADN-ului	<ul style="list-style-type: none"> Mielosupresie Cistită hemoragică/disurie (5%–10%) Sterilitate/insuficiență ovariană Creșterea riscului de neoplazii secundare 	Moderat: oral sau $\leq 1.500 \text{ mg/m}^2$ Înalt: $> 1.500 \text{ mg/m}^2$	<ul style="list-style-type: none"> Administrare obișnuită în doze mici zilnice (metronomică) în cancerul ovarian
Dacarbazină	Agent alchilant	Inhibă ADN-ul, ARN-ul și sinteza proteinelor	<ul style="list-style-type: none"> Sindrom de încărcare hidrică Toxicitate a SNC: parestezii, ataxie, letargie, convulsii Fotosensibilitate 	Înalt	<ul style="list-style-type: none"> Agent vezicant
Docetaxel	Agent antimicrotubuli	Crește polimerizarea tubulinei, inhibă mitoza și diviziunea celulară	<ul style="list-style-type: none"> Reacții de hipersensibilitate Sindrom de retenție hidrică: edem, pleurezie, ascită (50%) GI: mucozită/diaree (40%) Comparativ cu paclitaxel: mai puțin frecvent neuropatie periferică, mai multă mielosupresie 	Scăzut	<ul style="list-style-type: none"> Premedicație cu steroizi pentru hipersensibilitate și sindromul de retenție hidrică Agent vezicant
Doxorubicină	Antibiotic antitumoral	Intercalare între catenele ADN-ului, cu inhibiția sintezei și a funcției Inhibă topozomeraza II Formarea de radicali liberi și rupturi ale ADN-ului	<ul style="list-style-type: none"> Cardiotoxicitate: aritmii acute, tulburări de conducere, insuficiență cardiacă congestivă cronică Toxicitate cutanată în locul de iradiere anterioară Fotosensibilitate Colorare în roșu-portocaliu a urinei 	Moderat	<ul style="list-style-type: none"> De monitorizat transaminazele serice la inițierea tratamentului și apoi periodic, dozele cumulative $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ fiind asociate cu un risc înalt Agent puternic vezicant

(continuare)

TABEL 1.2 Agenți citotoxici utilizați frecvent în tratamentul neoplaziilor ginecologice (continuare)

Agent	Clasificare	Mecanism primar de acțiune	Reacții adverse notabile (frecvență %)	Potențial emetogen ^a	Management Observații
Etopozidă	Inhibitor al topozimerazei II	Prin inhibiția topozimerazei II, previne desfășurarea ADN-ului	<ul style="list-style-type: none"> ● GI: emeă (30%–40%) mai frecventă în administrarea orală ● Crește riscul neoplaziilor secundare (la 5–8 ani de la tratament) 	Moderat: oral Scăzut: iv.	<ul style="list-style-type: none"> ● Administrare orală obișnuită pentru cancerul ovarian
5-fluorouracil	Antimetabolit	Necesită activare tisulară, inhibă timidilat-sintetaza, având impact asupra sintezei și a funcției ADN-ului	<ul style="list-style-type: none"> ● GI: mucozită/diaree; pot fi severe ● Dermatologice: eritrodisezie palmo-plantară ● Neurologice: confuzie, convulsii, somnolență, ataxie, encefalopatie (rară) ● Cardiac: durere toracică, modificări la EKG, creșterea enzimelor (consecință a vasospasmului coronarian) 	Scăzut	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacienții cu deficit de dihidropirimidin-dehidrogenază pot prezenta mielosupresie severă, toxicitate GI și/sau toxicitate neurologică
Gemcitabină	Antimetabolit	Metabolizat în nucleotid trifosfat și încorporare în structura ADN-ului, inhibând sinteza și funcția acestuia	<ul style="list-style-type: none"> ● Mielosupresie: adesea limitată a dozei ● GI: diaree, stomatită, mucozită (15%–20%) ● Febră sau sindrom pseudogripal (20%–40%) ● Pneumonie ● Rash maculopapular 	Scăzut	<ul style="list-style-type: none"> ● Agent radiosensibilizator puternic