

## **Curs 26 – Ginecologie - Cancerul de corp uterin. Endometrioza**

### Definitie

Cancerul de corp uterin este o neoplazie care afecteaza endometrul la femeia varstnica. Este considerat tumora maligna epiteliala cu punct de plecare mucoasa uterina, forma histopatologica in majoritatea cazurilor fiind adenocarcinomul.

### Incidenta si epidemiologie

Cancerul de corp uterin sau de endometru se constata la 70% din cazurile de cancer genital la femeia varstnica.

Incidenta maxima se inregistreaza la grupa de varsta 55-65 ani.

Din grupul de neoplazii genitale, cancerul de endometru se situeaza pe locul 4, iar ca decese prin cancer genital pe locul 7.

Cancerul de endometru tinde sa devina cancerul genital cel mai frecvent in tarile dezvoltate.

Cancerul de endometru poate fi precedat de o serie de leziuni care trebuie sa fie considerate leziuni precanceroase:

- polipoza endometriala
- hiperplazia endometriala activa in postmenopauza
- hiperplazia adenomatoasa
- hiperplazia cu atipii

Conform OMS si ISGP, la cele patru tipuri de hiperplazie endometriala riscul de malignizare este urmatorul:

- simpla – 1%
- complexa – 3%
- atipica simpla – 8%
- atipica complexa – 29%

Neoplazia endometriala intraepiteliala reprezinta o stare premaligna diagnosticata histologic (EIN).

### Cancerul endometrial

Biologic si histologic se descriu doua tipuri:

Tipul 1 (75% din cazuri) este:

- estrogenodependent
- de grad scazut
- deriva din hiperplazia endometriala atipica
- apare in pre si postmenopauza

Tipul 2 (25%):

- nu este estrogenodependent
- este de grad inalt
- fara leziune precursora
- cu citologie seroasa sau clara
- mai agresiv
- apare in postmenopauza

### Simptomatologie

Sangerare uterina anormala in premenopauza si in postmenopauza

Spotting intermenstrual

Scurgeri vaginale leucoreice sau hematice

Hematometrie

Piometrie

Presiune pelvina

Pelvialgii

## Diagnostic

Examen cu valve, tact vaginal si tact rectal.

Testul Babes-Papanicolau la 50% din cazuri este negativ.

Testul Sistem Bethesda in mediu lichid creste procentul de detectare al atipiilor.

Examenul ecografic transvaginal poate depista endometru > 5 mm sau chiar o masa tumorală endocavitara.

Biopsia de endometru (sonda Pipelle).

Chiuretajul uterin bipsic explorator.

Examen histeroscopic.

Determinare de CA125 (utilizat si pentru follow-up postoperator).

Radiografie pulmonara (bilant preoperator).

CT.

RMN (nu este obligatoriu).

### Tipuri histologice de cancer endometrial:

- Adenocarcinom endometrial 75% din cazuri – cel mai frecvent
- Carcinom mucoid 1-2% - prognostic bun pentru stadiul I si op. I
- Carcinom papilar seros 5-10% - foarte agresiv
- Carcinom cu celule clare < 5% - considerat al 2-lea cancer puternic invaziv – tip II
- Carcinom scuamos – rar, prognostic sever

### Stadializarea carcinomului uterin

#### TNM/FIGO

Tx – tumora primara nu poate fi evaluata

T0 – tumora primara nu se evidentiaza

Tis – carcinom in situ (carcinom preinvaziv)

T1/I – tumora limitata la corpul uterin

T1a/IA – tumora limitata la endometru sau cu invadind mai putin din jumatarea miometrului

T1b/IB – tumora invadeaza jumatarea sau mai mult din miometru

T2/II – tumora invadeaza tesutul conjunctiv al colului uterin fara extensie in afara uterului

T3a/IIIA – tumora invadeaza seroasa si/sau anexa (extindere directa sau metastaza)

T3b/IIIB – tumora invadeaza vaginul (extindere directa sau metastaza) sau parametrul

T4/IVA – tumora invadeaza mucoasa vezicala si/sau mucoasa intestinala (edemul bulos nu este suficient pentru a stadializa o tumora T4)

Nx – ganglionii regionali nu pot fi evaluati

N0 – ganglionii regionali fara metastaze

N1/IIIC1 – invazie metastatica in ganglionii pelvini

N2/IIIC2 – invazie in ganglionii paraaortici cu sau fara invazie in ganglionii pelvini

Mo – fara metastaze la distanta

M1/IVB – metastaze la distanta (include ganglionii inghinali, peritoneul, plamanul, ficatul sau osul); se exclud metastazele in ganglionii paraaortici, vagin, seroasa pelvina sau anexe)

#### Grading histologic:

G1 – bine diferentiat

G2 – moderat diferentiat

G3-4 – slab diferentiat sau nediferentiat

### Evolutie naturala

Cancerul endometrial tip I si variantele lui evolueaza cel mai frecvent prin invazie directa, metastazare limfatica, diseminare hematogena, exfoliere intraperitoneala.

Tipul 2 seros și cel cu celule clare diseminează similar cu cancerul ovarian.  
Tumora intrauterină evoluează cu invazia miometrului, perforarea seroasei uterine.  
În funcție de localizare tumorile inferioare evoluează cu invazia colului uterin.  
Tumorile superioare (fundul uterin) evoluează cu invazia trompelor uterine.

În stadiile avansate se produce invazia vezicii urinare, a colonului, vaginului și a ligamentelor largi.

Metastazarea hematogenă interesează în ordinea frecvenței: plămânul, ficatul, creierul, oasele

#### Tratament

Tratamentul chirurgical este adaptat stadiului evolutiv.

Stadiul IA: histerectomie totală cu anexectomie bilaterală

Stadiul IB: se asociază limfadenectomie pelvină și paraaortică

În funcție de extensia la alte organe se pot practica:

- pelvectomie anterioară sau posterioară
- cistectomie parțială
- rezecție colonică sau de intestin subțire
- omentectomie
- metastazectomie hepatică

Radioterapia este recomandată pacienților cu contraindicație chirurgicală; constă în brahiterapie intracavitara asociată cu iradiere externă.

Chimioterapia este utilizată ca tratament adjuvant în fazele avansate ale evoluției sau ca tratament paliativ.

#### Terapia hormonală:

- indicată ca tratament primar la femeile cu risc operator înalt
- ca tratament adjuvant la cazurile în stadiu avansat, iar la cazurile recidivante se utilizează asocierea tamoxifenului la terapia cu progestative

Recidivele cancerului endometrial impun un tratament individualizat; localizarea recidivei este cel mai important factor prognostic.

Localizarea recidivei considerată favorabilă vindecării este cea de la nivelul bontului vaginal.

Tratamentul este reprezentat de radioterapia externă și, deseori, exenteratia pelvină rămâne singura soluție curativă.

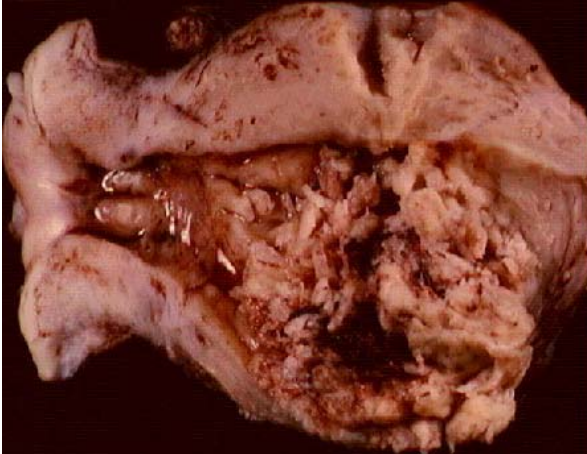
#### Supraviețuirea la 5 ani

90% pentru cazurile cu tumori bine diferențiate

40-50% pentru cazurile cu tumori nediferențiate

Rata relativă de supraviețuire la 5 ani la cazurile de cancer endometrial este de 84%.

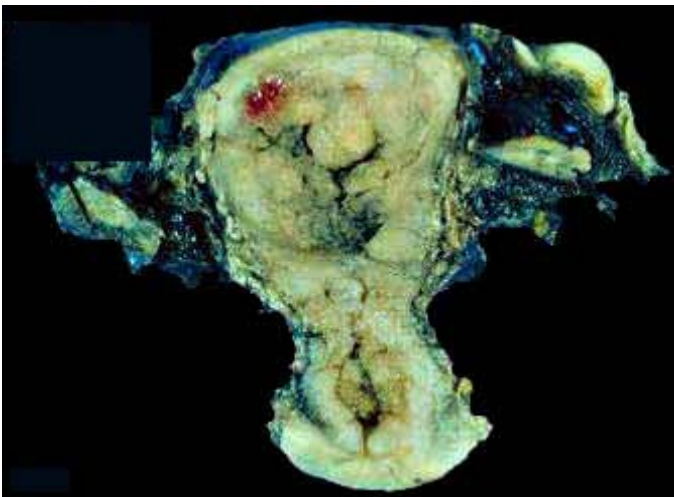
Cancerul de corp uterin



Adenocarcinomul endometrioid



Adenocarcinom uterin stadiul I



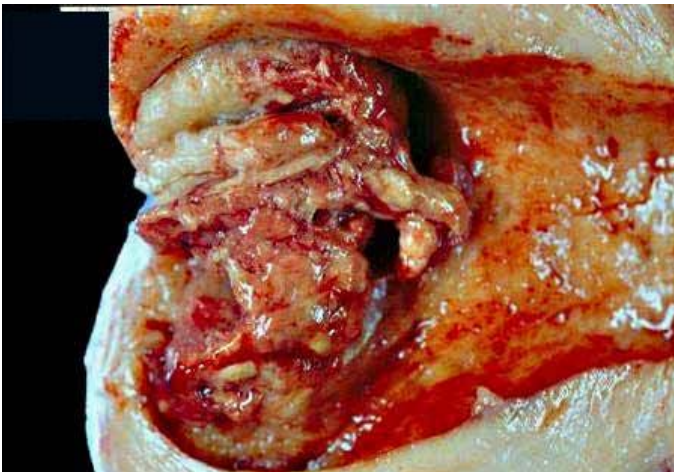
Adenocarcinom uterin stadiul II



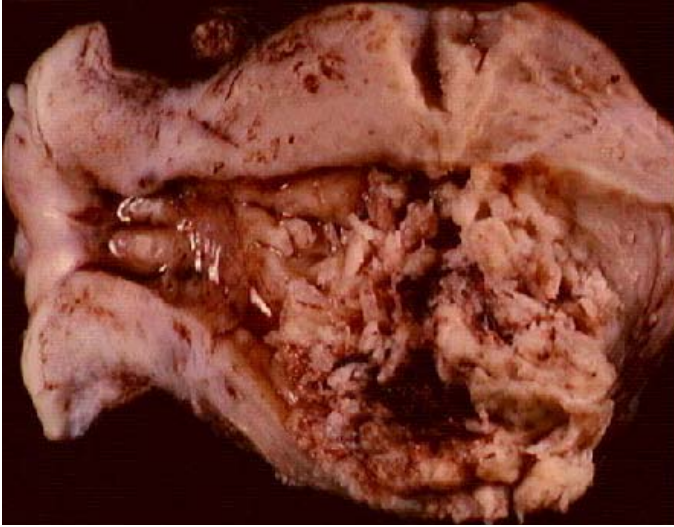
Carcinomul papilar seros



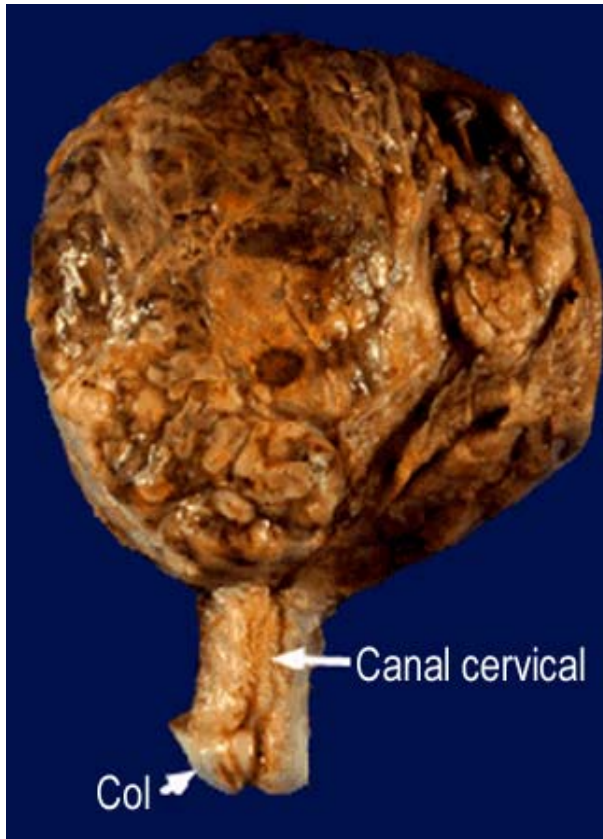
Carcinomul cu celule clare



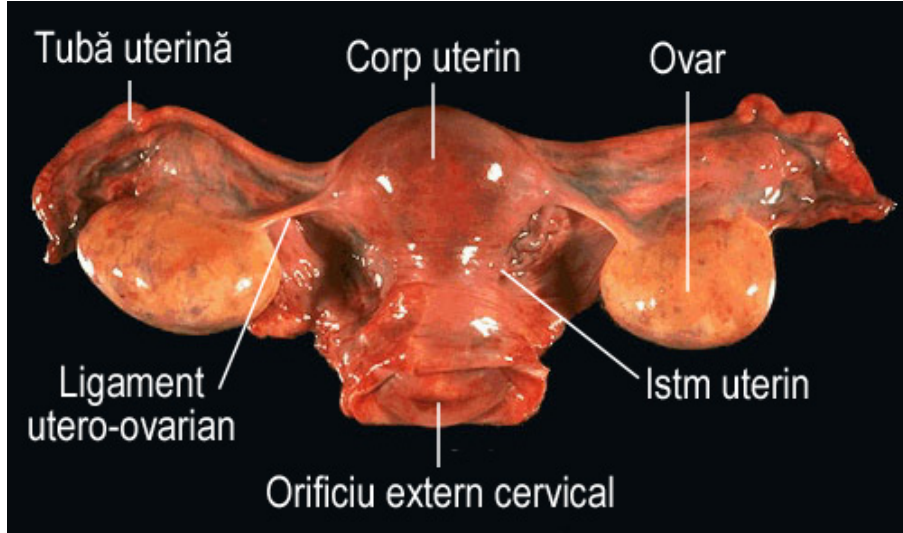
Carcinomul scuamos



Sarcomul uterin



## Histerectomia totală cu anexectomie bilaterală



### Bibliografie selectiva

1. Williams Gynecology ed. by John O. Schorge – Mc Graw Hill Medical - 2008
2. Danforth's Obstetrics and Gynecology – Tenth Edition – R. Gibbs, B. Karlan, A. Haney, I. Nygaard – Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins – 2008
3. Book des ECM – Laurent Karilla – Tumori maligne uter – Xavier Deffieux – pag. 595-597 - Editia in limba Romana – Editura Medicala Universitara Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca – 2011
4. AJCC Cancer Staging Manual – Seventh Edition – pag. 405-420 – 2010 - ISBN: 978-0-387-88440-0

## Endometrioza

### I. Definitie

- prezenta de glande endometriale si stroma in afara cavitatii uterine
- pelvisul este cea mai frecventa localizare a endometriozei
- implantele endometriale se pot dezvolta oriunde in apropierea uterului, dar si la distanta
- este o afectiune hormonodependenta
- reprezinta o problema ginecologica comuna femeii de varsta fertila, caracterizata prin durere pelvina, dispareunie sau infertilitate

### II. Incidenta

- este dificil de evaluat, deoarece, de multe ori, endometrioza este asimptomatica
- explorarile imagistice au o sensibilitate scazuta pentru diagnostic
- laparoscopia este prima metoda de diagnostic cu sau fara biopsie
- conform acestui standard incidenta endometriozei diagnosticate prin chirurgie este 1,6% cazuri femei de varsta 15-49 ani
- la femeile cu endometrioza asimptomatica incidenta este intre 2-22% in functie de populatia studiata

- datorita legaturilor cu infertilitatea si durerea pelvina, endometrioza este mult mai frecventa la o categorie de femei care au aceste suferinte si reprezinta o subpopulatie
- la femeile infertile, procentul este intre 20 si 50%, iar la cele cu durere pelvina 40-50%

### III. Patogenia

Teoriile propuse sa explice histogeneza endometriozei:

- teoria implantarii = tesut endometrial descuamat in timpul menstrei → trompe → peritoneu pelvin + organe pelvine
- incidenta menstruatiei retrograde este similara la femeile cu sau fara endometrioza
- dezvoltarea endometriozei poate depinde de cantitatea de tesut endometrial care ajunge in cavitatea peritoneala si de factori specifici care sustin atasarea celulelor endometriale de peritoneu, ovar sau, dimpotriva, capacitatea unui sistem imun al femeii de a indeparta resturile tisulare din refluxul menstrual
- teoria implantarii alunecate – cea care explica prezenta endometriozei la nivelul epiploonului, cicatricilor postoperatie cezariana sau a altor cictracii postoperatorii
- endometrioza localizata in afara pelvisului este diseminarea prin canalele limfatice sau prin vasele sanghine
- teoria metaplaziei coelomice propune ideea prin care cavitatea coelomica (peritoneala) contine celule nediferentiate sau celule capabile sa se diferentieze in tesut endometrial
- teoria inductiei (extensie a teoriei anterioare), postuleaza ca refluxul endometrial elibereaza un produs care activeaza celulele peritoneale nediferentiate pentru a se metaplazia
- incidenta endometriozei este crescuta la femeile tinere cu obstructii ale tractului genital, crescand refluxul tubar intraperitoneal
- imunitatea celulara scazuta duce la o tulburare in recunoasterea prezentei tesutului endometrial in zone normale
- scaderea activitatii celulelor natural-killer se constata la femeile cu endometrioza
- prezenta unei concentratii crescute a leucocitelor si a produselor citochinelor in fluidul peritoneal la femeile cu endometrioza pare sa joace un rol in initierea si cresterea implantelor ectopice
- alte studii arata anormalitati ale endometrului eutopic la pacientele cu endometrioza, inclusiv producere aberanta de citokine si factori de crestere celulara
- posibilitatea unei tendinte familiale pentru endometrioza este recunoscuta de cateva decenii (o ruda feminina de gradul I a unei paciente cu endometrioza are un procent de 7% risc de a dezvolta endometrioza)
- in prezent sunt studii efectuate pentru a determina implicarea unei gene principale in dezvoltarea endometriozei

### IV. Epidemiologie

- pentru populatia generala prevalenta reala a endometriozei este inca necunoscuta
- estimarile se fac dupa vizualizarea organelor pelvine
- 1% din femeile carora li s-a efectuat o interventie chirurgicala ginecologica au endometrioza
- 6-43% din femeile la care s-a efectuat sterilizarea chirurgicala au endometrioza
- 12-32% cu ocazia efectuarii laparoscopiei in cazul chirurgiei pelvine au endometrioza
- 25-48% din femeile la care laparoscopia s-a efectuat pentru infertilitate au endometrioza
- endometrioza se descopera la 50% dintre adolescentele la care laparoscopia s-a efectuat pentru durere pelvina cronica sau dismenoree
- varsta la care in mod obisnuit se diagnosticheaza endometrioza este 25-35 ani, rar in postmenopauza
- femeile cu status socioeconomic ridicat, peste 35 de ani, deorece isi amana procreerea, cu risc crescut si au acces la serviciile medicale



## V. Patologia

Cea mai comuna localizare in ordinea frecventei este la nivelul ovarelor, FSV anterior, lig. largi, fata posterioara a lig. uterosacrate, uter, trompe, colon sigmoid, apendice si lig. rotunde.

Alte localizari mai putin frecvente sunt la nivelul vaginului, colonului si a septului rectovaginal – rezulta ca o extensie a endometriozei si o invazie produsa de endometrioza FSV posterior

Localizari rare: canalul inghinal, cicatrici abdominale sau perineale, eretere, vezica urinara, ombilic, rinichi, plamani, ficat, diafragm, uretere si extremitati

## VI. Aspecte macroscopice

- varietate de aspecte
- leziunile superficiale de la nivelul suprafetei ovarelor sau peritoneale: macule rosii, noduli rosii asemanatori cu endometru ca si consistenta
- au dimensiuni variabile, de la 1mm pana la cativa centimetri
- coloratie galben-bruna-maronie sau neagra (leziuni “powder-burns”) datorate continutului de hemosiderina
- leziuni nepigmentate, albicioase-sidefii la nivelul peritoneului, aspect de vezicule transparente
- implante polipoide rozalii la nivelul peritoneului
- aspecte de retractie peritoneala sau chiar punga peritoneala in jurul leziunii endometrioze
- leziune profund infiltrativa, adevarate mase tumorale in endometrioza invaziva, cu fibroza difuza la nivelul: lig. largi, ovar, perete vaginal posterior, fund de sac vaginal posterior, cu evolutie profunda in spatiu retroperitoneal, putind comprima si stenoza ureterul
- leziunile de la nivelul fundului de sac vaginal posterior invadeaza septul rectovaginal, iar rectosigmoidul si intestinul subtire pot deveni aderente la aceasta zona
- focarele de endometrioza de la suprafata ovarului dezvolta o fibrozare periferica, realizind un chist cu acumulare lichidiana si sange; astfel se realizeaza aspectul de chiste endometrioze sau endometrioame cu dimensiuni variabile, de la cativa milimetri la cativa centimetri, cu coloratie rosu-inchis sau brun-ciocolatiu, datorate sangerarilor ciclice si degradarii hemosiderinei
- aderentele se dezvolta in timp de la nivelul chistelor endometrioze catre peretele pelvin si trompe, acoperind uneori chistul in intregime

## VII. Aspecte microscopice

Endometrioza este similara histopatologic cu endometrul eutopic. Cele patru mari componente ale implanturilor endometrioze sunt: glandele endometriale, stroma endometrial, tesutul fibros si continutul hemoragic. Transformarea maligna a implantelor endometrioze este rara (carcinom ovarian endometrioid, cu celule clare, mucinos sau seros). In evolutiile de lunga durata, fibroza poate fi diagnosticata ca apartinind endometriozei atunci cand singurul aspect histologic gasit este proliferarea fibroblastica cu depozite de hemosiderina.

## VIII. Simptome

Cele mai frecvente semne si simptome sunt:

- durerea pelvina
- dismenoreea
- dispareunia
- sangerarea uterina anormala

- infertilitatea

Tipul si severitatea simptomelor sunt dependente de extensia bolii, localizarea si a organelor implicate. Chiar si localizarile limitate pot provoca simptome semnificative.

Endometrioza este prezenta la 1/3 din pacientele cu durere pelvina cronica descrisa sub forma de crampe, crescind in intensitate in timpul menstruelor. Durerea poate sa fie resimtita ca un disconfort pelvin, uneori asociat cu presiune rectala sau in regiunea dorsala posterioara joasa. Durerea acuta semnifica ruptura unui endometriom cu hemoragie consecutiva.

Dismenoreea este mai frecventa decat dispareunia, exista o corelatie intre extensia bolii si severitatea ei.

Dispareunia este mai frecventa la femeile cu noduli endometrioziici invazivi in fundul de sac vaginal posterior, lig. uterosacrate, septul rectovaginal si vagin.

Sangerarea uterina anormala apare la 1/3 din femeile cu endometrioza: oligomenoree, polimenoree, spotting de la 1/2 ciclului menstrual sau premenstrual.

Endometrioza care implica tractul gastrointestinal sau urinar si cea extrapelvina, provoaca simptome caracteristice localizarilor. De asemenea endometrioza de la nivel pulmonar determina hemoptizii catameniale si dispnee. Leziunile cutanate sunt asociate cu sangerare catameniala, inflamare si tensiune locala. Endometrioza de la nivelul vezicii urinare se manifesta cu hematurie, iar cea de la nivelul rinichilor si ureterelor cu lombalgii si hematurie macroscopica. In afectarile tractului digestiv clinica cuprinde urmatoarele: tulburari dispeptice, diaree, constipatie, melena, rectoragii; acestea se exacerbeaza la menstra.

Se estimeaza ca intre 25-50% dintre femeile infertile au endometrioza si 30-50% dintre femeile cu endometrioza sunt infertile. Desi asocierea endometriozei cu infertilitatea este bine recunoscuta, mecanismele fizio-patologice sunt putin elucidate. Endometrioamele si endometrioza cu aderente schimba anatomia pelvisului, tulbura captarea tubara a ovocitului, ceea ce constituie o explicatie acceptabila pentru infertilitate. Pentru cazurile mai putin severe, au fost propuse cateva teorii care incearca sa explice subfecunditatea: obstructie tubara, anovulatie, insuficienta de faza luteala, tulburari autoimune, raspuns inflamator peritoneal, defect de implantare embrionara cu avort spontan consecutiv. Studiile asupra lichidului peritoneal la femeile cu subfertilitate si endometrioza sugereaza ca constituentii lichidului peritoneal inhiba functionalitatea spermatozoizilor, fertilizarea, dezvoltarea embrionului si implantarea.

## IX. Diagnostic

Endometrioza este diagnosticata in mod obisnuit intre a treia si a patra decada a vietii, fara cazuri in perioada prepubertara si in postmenopauza. Nici un semn sau simptom nu este patognomonic pentru endometrioza, multe femei fiind complet asimptomatice, simptomatologia clasica cuprinde: durere pelvina, dismenoree, dispareunie, sangerari anormale si infertilitate. Endometrioza trebuie suspicionata la toate femeile de varsta fertila cu infertilitate sau cu tumora anexiala. Semnele clinice apar tardiv si depind de localizarea si de severitatea bolii. La examenul ginecologic prin tuseu vaginal se pot decela urmatoarele: congestie la nivelul ligamentelor uterosacrate si la nivelul fundului de sac Douglas, noduli palpabili la nivelul ligamentelor uterosacrate si al fundului de sac Douglas, si in septul rectovaginal, durere la mobilizarea uterului, mase anexiale sensibile, fixarea anexei sau a uterului in pozitie retroversata. Calea optima pentru diagnosticul endometriozei este fizualizarea directa: examinare cu valve si colposcopie, histeroscopie, laparoscopie. Pentru diagnosticul endometrioamelor ovariene de mare utilitate este ecografia transvaginala, dar in cazul implanturilor peritoneale aceasta nu este utila. Determinarea CA125 este orientativa in diagnosticul endometriozei, acest marker nefiind specific si nici suficient de sensibil.

## X. Clasificare

Clasificarea a fost utilizata si dezvoltata pentru a stadializa endometrioza. A fost introdusa de American Society of Reproductive Medicine (ASRM) in 1979 si revizuita ulterior de mai multe ori. Aceasta clasificare realizeaza un scor care rezulta din cuantificarea marimii si localizarii implantelor endometrioze precum si aderentelor asociate. Ultima clasificare ASRM pentru infertilitate include si aspectul morfologic al implantelor si de asemenea exista un scor ASRM care indica managementul endometriozei in functie de simptomatologia dureroasa.

Endometrioza se clasifica in endometrioza minimala, blanda, moderata si severa.

Endometrioza blanda este caracterizata prin implante superficiale,  $< 5\text{cm}^3$ , localizata la nivelul peritoneului si ovarelor, cu aderente minimale sau fara aderente.

Forma moderata este caracterizata prin multiple impante superficiale si invazive, cu aderente peritubare si periovariene.

Forma severa se caracterizeaza prin prezenta a numeroase implante superficiale si profunde, cu endometrioame mari, cu aderente intinse si groase.

## XI. Tratament

Tratamentul endometriozei este dependent de severitatea simptomelor, de extensia bolii, de localizarea ei, de varsta pacientei si de dorinta acesteia de a avea sarcini.

Optiunile terapeutice sunt urmatoarele:

- expectativa
- tratament medicamentos: progestative, DIU Mirena, Danazol, analogi de GnRH, inhibitori de aromataza
- tratament chirurgical: conservator sau radical
- terapie combinata: terapie medicala pre- sau postoperatorie

In cazul endometriozei minimale sau blande se recomanda antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) si/sau contraceptive orale ciclice sau continue pentru a intarzia progresia bolii. Durerea minora poate fi controlata prin AINS si/sau analgezice. Femeile infertile la care se suspecteaza o endometrioza limitata nu necesita tratament, ci numai control periodic. Totusi, un studiu clinic dovedeste ca tratamentul chirurgical al formei blande determina cresterea ratei de sarcini fata de managementul de expectativa. In cazul aparitiei unei sarcini se constata regresia sau chiar disparitia endometriozei. La femeile aflate la menopauza se poate aplica terapia de expectativa deoarece chiar in forma avansata de endometrioza, aceasta va regresa datorita absentei productiei hormonale ovariene.

Terapia medicala a plecat de la urmatoarele premize: evolutia endometriozei este dependenta de steroizii ovarieni si endometrioza involueaza in sarcina, astfel terapia medicala urmareste sa induca o stare de pseudosarcina sau de menopauza. Progestativele induc o stare de pseudosarcina, Danazolul si analogii de GnRH induc un status de premenopauza. Avantajele terapiei medicale fata de tratamentul chirurgical sunt evitarea riscurilor chirurgicale si a sindromului aderential postoperator; in plus, uneori implantele endometrioze nu pot fi vizibile in timpul interventiei chirurgicale. Dezavantajele terapiei medicale sunt asociate cu efectele secundare ale medicatiei, recurenta mai mare a bolii la intreruperea terapiei, lipsa eficientei terapeutice asupra endometrioamelor si a aderentelor, precum si imposibilitatea conceptiei datorita inducerii medicamentoase a anovulatiei. Terapia medicala nu s-a constatat ca ar creste fertilitatea. Terapia medicala nu este indicata femeilor cu stadii avansate de endometrioza si cu aderente care produc simptomatologie si nici femeilor care doresc o sarcina.

Medicatia folosita cel mai mult este reprezentata de contraceptive orale combinate, progestative, Danazol si analogi de GnRH. Trebuie administrata doar dupa ce s-a stabilit diagnosticul de endometrioza prin vizualizare directa a implantelor endometrioze.

Progestativele inhiba cresterea tesutului endometrioic prin efect direct producind decidualizare, necroza pseudodeciduala sau atrofie. De asemenea inhiba secretia hipofizare de gonadotropine si productia hormonala ovariana. Tratamentul dureaza cel putin 6 luni. Efectele secundare includ sangerari menstruale neregulate, greata, congestie mamara, edeme depresie. Eficacitatea tratamentului contraceptiv oral sau progestativ in eliminarea implantelor si a riscului de recurenta a bolii nu sunt bine cunoscute. La 80% dintre femeile tratate, durerea pelvina a disparut partial sau complet, la fel si dismenoreea, dar nu a avut efect asupra dispareuniei. Rata de sarcini la pacientele cu stadii mai putin severe de endometrioza este echivalenta cu cea care urmeaza dupa tratament de expectativa.

DIU cu levonorgestrel poate sa scada intensitatea durerii pelvine cronice si dismenoreea.

Danazolul are urmatoarele mecanisme de actiune: inhiba secretia hipofizara de gonadotropine, inhiba direct cresterea implantelor endometrioicice si inhiba direct enzimele steoidogenezei. Durata tratamentului este de 6 luni. La majoritatea femeilor se constata efecte secundare, care sunt in ordinea frecventei: crestere ponderala, crampe musculare, scaderea tonicitatii sanilor, acnee, hirsutism, ten seboreic, rush facial, scaderea nivelurilor de HDL, cresterea nivelului transaminazelor, bufeuri, modificari de emotivitate, depresie. Danazolul scade dimensiunea implantelor endometrioicice, in special in stadiile blande si moderate. Endometrioamele si sindromul aderential nu raspund la acest tratament. Peste 80% dintre paciente prezinta la 2 luni de la inceperea tratamentului o scadere semnificativa a simptomatologiei dureroase. Rata de sarcini dupa tratament este de aproximativ 40%, fiind independenta de severitatea bolii, totusi acest tratament nu este mai eficient decat expectativa in cazul infertilitatii.

Analogii de GnRH suprima profund secretia ovariana prin inhibarea secretiei hipofizare de gonadotropina. Durata tratamentului este de 6 luni. Efectele secundare ale acestei hipoestrogenemii sunt: bufeuri, uscaciune vaginala, scaderea libidoului, insomnia, congestia sanilor, depresie, cefalee si amenoree secundara. In plus apare scaderea densitatii osoase si a calciului total, pierderea osoasa fiind in majoritatea cazurilor reversibila. Pentru atenuarea efectelor secundare se practica "add-back therapy" care consta in administrarea de progestativ sau progestativ si bifosfonat sau progestativ si estrogeni. Analogii de GnRH reduc eficient dimensiunile implanturilor endometrioicice, chiar si cand se asociaza "add-back therapy". Ratele de recurenta dupa 5 ani sunt de 37% pentru forma blanda si de 74% pentru forma severa. Analogii de GnRH au efect in ameliorarea simptomatologiei algice, dar nu amelioreaza fertilitatea.

Inhibitorii de aromataza reprezinta o modalitate de inhibare directa a productiei de estrogeni atat in ovar cat si in leziunile endometrioicice. Doi dintre cei mai utilizati inhibitori de aromataza sunt: anastrozolul si letrozolul; acestia se administreaza zilnic. In timp determina o pierdere osoasa importanta, si nu trebuie utilizati in monoterapie, pentru ca stimuleaza dezvoltarea foliculilor ovarieni. Astfel se utilizeaza in combinatie cu progestativ, analogi de GnRH sau mai rar cu contraceptive orale.

Tratamentul chirurgical al endometriozei este considerat conservator atunci cand uterul si cat mai mult tesut ovarian sunt prezervate. Chirurgia definitiva, radicala, implica histerectomie totala cu anexectomie bilaterala. Tratamentul chirurgical este indicat cand simptomatologia este severa, invalidanta sau acuta, sau cand forma este avansata (modificari anatomice, chiste endometrioicice mari, obstructii intestinale sau ale tractului urinar). Femeile >35ani, infertile sau cu simptomatologie persistenta dupa tratament medical sau expectativ, au indicatie de tratament chirurgical. Laparoscopia este modalitatea chirurgicala de electie pentru chirurgia conservatoare a endometriozei. Aceasta permite efectuarea: exciziei, fulguratiei sau ablatiei cu laser a implantelor endometrioicice si indepartarea prin excizie a aderentelor, rezectia completa cu margini de excizie negative ale leziunilor mari endometrioicice si excizia

endometrioamelor ovariene. In ceea ce priveste endometriomul ovarian, tehnica chirurgicala este controversata deoarece rezectia completa a peretelui chistului determina scaderea rezervei foliculare ovariene, iar deschiderea larga a chistului cu spalarea cavitatii si electrocoagularea capsulei lasa focare de endometrioza pe loc. Scopul interventiei laparoscopice este de a restaura anatomia normala a pelvisului si ofera avantaje fata de laparotomie: reducerea duratei de spitalizare si o recuperare mai rapida. Laparotomia este indicata in endometrioza cu sindrom aderențial extensiv sau in endometrioza invaziva localizata in apropierea arterelor uterine, ureterelor, vezicii urinare si a intestinului subtire. Terapia chirurgicala s-a dovedit utila in majoritatea formelor de endometrioza. Riscul de recurenta la 10 ani este de 40%. La 80-90% dintre paciente s-a obtinut amendarea simptomatologiei dureroase. Rata de sarcini este de 50% in forma blinda si moderata si de 40% in forma severa. In cazul femeilor infertile cu endometrioza se prefera ca prima terapie chirurgia, si nu terapia medicamentoasa sau expectativa.

Chirurgia definitiva ca tratament al endometriozei este indicata cand boala este avansata, cand nu se doreste sarcina, in persistenta simptomatologiei dupa tratament medicamentos sau chirurgie conservatoare sau cand exista patologii care necesita histerectomie. Ovarele pot fi conservate la femeile tinere pentru a evita terapia de substitutie hormonală. Indepartarea ambelor ovare este indicata cand leziunea ovariana este avansata sau cand femeia este in apropierea menopauzei.

Endometrioza poate sa reapara in ciuda ovariectomiei prin persistenta de focare microscopice.

Terapia de substitutie hormonală in menopauza este indicata cand ovarele au fost indepartate si cand nu toate focarele endometriozei au fost indepartate. Sansa ca recurenta sa fie simptomatice este mica, cu exceptia endometriozei care afecteaza intestinul subtire.

Asocierea terapiei medicamentoase cu tratament chirurgical:

Terapia medicamentoasa este folosita inaintea chirurgiei pentru a scadea dimensiunea implantelor endometriozei si a reduce extensia lor si astfel ampinge terapia chirurgicala ulterioara. Cand implantele nu pot fi indepartate complet, terapia medicamentoasa este utilizata postoperator pentru a trata boala reziduala (se utilizeaza progestative, danazol si analogi de GnRH). Utilizarea postoperatorie a analogilor de GnRH determina amendarea durerii pelvine recidivante.

Terapia medicamentoasa noua si experimentală

Au fost utilizate în loturi mici de paciente următoarele:

- Mifepristona
- Modulatorii selectivi de receptori progesteronici
- Antagoniștii de GnRH
- Pentoxifilina

In studii experimentale pe animale cu rezultate promitatoare pentru tratamentul endometriozei s-au utilizat:

- Statinele (Atorvastatina)
- Inhibitorii metalproteinazelor matriceale – MMP
- Inhibitori de TNF $\alpha$
- Inhibitori de angiogeneza
- Agonisti de  $\beta$ -receptor estrogenic

Acestea din urmă au realizat in vivo reducerea numarului si marimii leziunilor endometriozei in medie cu 80%, realizand regresia semnificativa a endometriozei experimentale.

1. mifepristona (numită RU 486); aceasta are efect competitiv asupra receptorilor progesteronici

Doza recomandată, în studii clinice mici, este de 50-100 mg/zi timp de 6 luni.

Această terapie realizează regresia importantă a leziunilor endometrioze și ameliorarea durerii.

Acestea sunt însă dependente de durata tratamentului.

Avantajul îl reprezintă absența efectelor secundare asupra profilului lipidic și densității osoase, dar sunt întâlnite bufeuri, fatigabilitate, greață și creșterea tranzitorie a transaminazelor.

2. modulatorii selectivi de receptori progesteronici au efect agonist-antagonist progesteronic, astfel inhibând creșterea endometrială, fără a produce alte efecte sistemice ale progesteronului (tensiune mamară, retenție hidrică, depresie (și nici nu apare sângerare de privăție).

În studiile clinice s-a folosit Mesoprogesterone.

S-au dovedit a avea eficiență antialgică foarte bună

3. antagoniștii de GnRH

Aceștia determină "down-regulation" hipofizară cu scăderea secreției de gonadotropine și supresia producției ovariene de steroizi, realizând un status hipostrogenic.

Până acum au fost utilizați în studii clinice restrânse: Ganirelix și Cetrorelix (3mg administrate pe săptămână timp de 2 luni).

S-a constatat un efect antialgic foarte bun, reducerea cu 60% a leziunilor endometrioze și persistența efectului antialgic timp îndelungat (4-6 luni postterapie).

Spre deosebire de antagoniștii de GnRH, antagoniștii nu determină efect de "flare-up", având astfel avantajul unui efect mai rapid și unei complianțe mai bune.

4. Pentoxifilina

Reprezintă o medicație imunomodulatorie ce inhibă fagocitoza, producția enzimelor proteolitice la nivelul macrofagelor și granulocitelor, producția de TNF $\alpha$  (factor de necroză tumorală) și scade inflamația.

În studii limitate ca număr de paciente s-a constatat ameliorarea durerii și persistența efectului timp de 6 luni postterapie. Doza recomandată este de 400-1200mg/zi timp de 4-6 luni.

Toleranța este foarte bună, rar apar disconfort gastric și amețeli.

Nu inhibă ovulația, reprezentând astfel un avantaj în tratamentul endometriozei la femeile care doresc o sarcină.

Nu s-a descoperit până în prezent nici un tratament medicamentos care să producă in vitro sau in vivo efect citoreductiv urmat de eliminarea leziunilor și a focarelor endometrioze.

Singura terapie citoreductivă este reprezentată de chirurgie.

Dar având în vedere particularitățile endometriozei, de cele mai multe ori, terapia medicală reprezintă o terapie complementară pentru terapia chirurgicală conservatoare, atât prin ameliorarea sindromului algic cât și prin prevenția recurenței.

Tratamentul medicamentos presupune o medicație de lungă durată; se va alege o medicație sigură, tolerabilă, eficientă și cu cost cât mai mic.

#### Bibliografie selectivă

1. Endometriosis in Clinical Practice – David L. Olive – Taylor & Francis Group – 2005
2. Endometriosis – Advances and Controversies – Togas Tulandi and David Redwine – Marcel Dekker Inc. – 2004
3. Williams Gynecology ed. by John O. Schorge – Mc Graw Hill Medical - 2008
4. Danforth's Obstetrics and Gynecology – Tenth Edition – R. Gibbs, B. Karlan, A. Haney, I. Nygaard – Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins – 2008