

Studiu privind factorii de prognostic si calitatea vieții pacientelor operate radical pentru cancerul de col uterin

Doctorand: Dr. Mihai Stanca

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Mihai Emil Căpîlna

REZUMAT

Cancerul de col uterin este una dintre malignitățile care pot fi prevenite prin cele mai simple mijloace de investigație, cu toate acestea din pricina conformității scăzute a populației la programele de screening, rezultate atât din insuficienta informare și mediatizare, cât și din cauza apartenențelor etnice, religioase sau a dezinformării, la nivel mondial la fiecare două minute este înregistrat un deces cauzat de cancerul de col uterin, România ocupând locul fruntaș la nivel european în ceea ce privește incidența și mortalitatea cauzate de cancerul de col uterin. Având în vedere cele menționate, este lesne de înțeles faptul că în pofida numeroaselor eforturi depuse pentru a contracara această situație, constelația nefastă pe care o reprezintă cancerul de col uterin este o chestiune de actualitate, necesitând în continuare dezbateri. Acest lucru este cu atât mai necesar în țările în curs de dezvoltare de la nivel est-european, care au fost supuse stigmatului regimului comunist ce a împiedicat evoluția rapidă și firească a medicinei moderne, acestea fiind indirect excluse din studiile largi randomizate efectuate la nivelul Statelor Unite, Chinei, Japoniei și în deosebi de la nivelul Europei de sud, vest și nord care au încercat să identifice factorii cu implicație prognostică negativă și calitatea vieții acestor paciente precum și cele mai eficiente metode terapeutice, existând astfel o absență a studiilor similare în acest areal geografic est-european. La nivelul țărilor est-europene, problema calității vieții pacientelor cu cancer de col uterin ar putea fi considerată un “capriciu”, dificultățile pe care acestea le întâmpină în perioada următoare operațiilor radicale pentru cancerul de col uterin fiind privite ca un “fenomen normal”. Însă această “normalitate” este percepută de fiecare societate în mod diferit, în conformitate cu posibilitățile de care acestea dispun. Astfel, unul din punctele forte ale acestei lucrări este unicitatea sa la nivelul României și al celorlalte țări est-europene.

În premieră la nivelul României, această lucrare dorește să demonstreze prin elemente de validare științifică, factorii de prognostic cu implicație negativă care au influențat supraviețuirea pacientelor supuse histerectomiei radicale și exenterației pelvine pentru cancerul de col uterin, urmărind de asemenea într-o manieră riguroasă și organizată evaluarea calității vieții acestora, utilizând chestionare validate, emise de Organizația Europeană pentru cercetarea și tratamentul cancerului (EORTC) QLQ-C30 și QLQ-CX24, punând România pe harta țărilor care atribuie preocuparea cuvenită acestor paciente, încercând astfel să identificăm problemele și să găsim soluțiile acestora. Obiectivul secundar al acestei lucrări și-a propus evaluarea rezultatelor obstetricale și oncologice ale gravidelor supuse trahelectomiei radicale abdominale efectuate în timpul sarcinii, pentru stadiile incipiente ale cancerului de col uterin.

Astfel, **studiul 1** a reușit să identifice o supraviețuire generală la cinci ani a pacientelor supuse histerectomiei radicale pentru cancerul de col uterin stadiile FIGO 2018 IA2-IIB de 72.4%, contrar estimărilor Societății Europene de Ginecologie Oncologică ce aproximasau o supraviețuire generală la nivelul țărilor est-europene de <55% (România nefiind inclusă în calculul statistic), cea mai înaltă rată a supraviețuirii generale de 71% fiind semnalată la nivelul țărilor nordice. Momentan, acesta este singurul studiu care evaluează supraviețuirea acestor paciente la nivelul țării noastre. Pacientele supuse histerectomiei radicale ca tratament singular au obținut cea mai bună supraviețuire la cinci ani (79.9%), urmate de cele supuse radioterapiei neoadjuvante + histerectomiei radicale adjuvante (77.6%), pacientele care au primit alte formule terapeutice obținând supraviețuiri mai modeste (66.4% - media). Acest rezultat se poate datora faptului că pacientele supuse histerectomiei radicale ca tratament singular au avut stadii incipiente ale cancerului de col uterin (FIGO 2018 IA2-IB1), puține dintre acestea având elemente cu prognostic negativ, nefiind necesar tratamentul adjuvant. De asemenea, examinarea multivariată Cox recunoaște stadiul clinic FIGO IIB, metastazele nodurilor limfatice și invazia în parametre demonstrată histopatologic ca factori de prognostic autodeterminanți ce influențează negativ supraviețuirea ($P < 0.05$), rezultate ce sunt similare cu ale altor studii din literatura de specialitate [46][50,51,77][180]. Prezența izolată a factorilor de risc intermediari (standardele Sedlis [20]) au cântărit puțin în ceea ce privește supraviețuirea generală și ratele de recidivă. În acest studiu, rata recidivelor a fost influențată de stadiul clinic FIGO IIB ($P < 0.05$). Cercetarea raportează o calitate globală a vieții pe termen lung satisfăcătoare de 64.6 (media) pe o scală 0-100, cu scoruri bune ale funcționalității. Valorile scalei simptomelor au fost decente, unde limfedemul, neuropatia periferică, simptomele severe menopauzale și percepția distorsionată a imaginii corpului au avut cele mai îngrijorătoare valori. Aceste rezultate sunt comparabile cu alte studii similare publicate [140,165–169]. A fost identificată o scădere semnificativă a calității, satisfacției și activității sexuale, cu scoruri nefavorabile ale funcționalității sexuale/vaginale, îngrijorării sexuale, activității sexuale și plăcerii sexuale. Rezultatele obținute desi sunt mai nefavorabile, sunt în concordanță cu ale altor studii publicate [140,159,160,165–169,171,172] care au evaluat calitatea vieții pacientelor supuse histerectomiei radicale asociate radio +/- chimioterapiei neoadjuvante +/- adjuvante, acestea obținând rezultate similare.

Studiul 2 a identificat o supraviețuire generală a pacientelor supuse exenterației pelvine pentru cancerul de col uterin stadiul FIGO IVA, recidivat sau persistent după radiochimioterapie concomitentă definitivă +/- histerectomie radicală de

61% la trei ani și de 48.7% la cinci ani. Studii similare derulate în alte regiuni geografice indicând o supraviețuire la cinci ani cuprinsă între 30 și 60% [87,91,95,98,104–107], în ciuda unei rate relativ mari de morbiditate perioperatorie de 5-9%. În studiul nostru morbiditatea perioperatorie a fost de 6%. Pacientele la care s-a reușit obținerea rezecției R0 au avut o supraviețuire la cinci ani de 62.9% comparativ cu acelea cu rezecție R1 care au demonstrat o supraviețuire de 33.5% ($P < 0.05$). De asemenea, supraviețuirea a fost influențată negativ de invazia parametrelor, marginile de rezecție chirurgicală pozitive, metastazele limfatice precum și de complicațiile postoperatorii precoce și tipul exenterațiilor pelvine sublevatoriene cu valori $P < 0.05$. Deși conform ultimelor ghiduri emise de Societatea de Ginecologie Oncologică din Europa în 2018 [193] exenterația pelvină rămâne opțiunea curativă a pacienților aflate în stadiul IVA care prezintă fistule vezico-vaginale sau rectovaginale, cu rezultate bune în cazurile de recidivă pelvină sau cancer de col uterin persistent în urma tratamentului definitiv acordat anterior, afectarea calității vieții și riscul ridicat de complicații chirurgicale generează în continuare multă îngrijorare. Totuși, beneficiul adus supraviețuirii justifică aplicarea acestei proceduri în practica de zi cu zi [103]. Calitatea vieții pacienților în urma exenterației pelvine pentru cancerul de col uterin a fost cercetată într-un număr redus de studii [109,194,195]. Cu excepția lui Margherita Dessole și colaboratorii [109], celelalte două studii nu au utilizat chestionarele validate de evaluare a calității vieții EORTC QLQ-C30 și QLQ-CX24. Astfel, calitatea globală a vieții pacienților studiului de față a fost de 32.6. Este lesne de înțeles acest lucru întrucât scalele funcționale reprezentate de funcționalitatea: fizică, cognitivă, emoțională, socială și capacitatea de angajament într-o activitate au obținut scoruri de 28.5, 46.4, 37.0, 51.8 respectiv 28.5. Scorurile acestor scale putând varia de la 0 – 100, un scor mai mare indicând un grad mai înalt de funcționalitate. Aceste rezultate sunt mai nefavorabile comparativ cu acelea obținute de Margherita Dessole și colaboratorii, care au raportat o calitate globală a vieții de 64.6 [109]. Acest unic studiu similar, a fost derulat în Roma anul 2018, unde paciențele supuse tratamentelor radicale pentru malignități pot beneficia de programe de consiliere și sprijin psiho-emoțional avansate, incluse în asigurarea de sănătate a acestora. În ceea ce privește scalele simptomelor, cele mai multe paciențe s-au confruntat cu insomnia, fatigabilitatea și durerea, cu scoruri similare comparabile cu celelalte studii efectuate [109,194,195], însă impactul financiar cauzat de tratamentul cancerului a fost major, având un scor de 90.2. Reamintim faptul că 61.7% din paciențele exenterate ale studiului nostru provin din mediul rural, unde posibilitățile financiare sunt reduse. Este posibil ca impactul financiar să influențeze anumite elemente ale scalelor funcționale și simptomelor. Focusându-ne pe aspectele vieții sexuale, este importantă menționarea faptului că vârsta medie a celor 18 paciențe care au răspuns chestionarelor de evaluare a calității vieții a fost de 53 de ani (36-66 ani), 67% ($n=12$) provenind din mediul rural. Din cele 18 paciențe, 11 (61%) au fost supuse exenterației pelvine supralevatoriene și 7 paciențe (39%) exenterației pelvine sublevatoriene, ceea ce a presupus rezecția totală a vaginului, cu imposibilitatea întreținerii unui raport sexual normal. Cu toate acestea, niciuna din cele 18 paciențe nu au răspuns întrebărilor referitoare la aspectele vieții sexuale. Este plauzibil ca evitarea acordării răspunsurilor la aceste întrebări să fie intenționată, întrucât aceste aspecte reprezintă un subiect tabu pentru multe din paciențele țării noastre, atât din motive etnice cât și religioase. În cazuri atent selecționate, se pot acorda tehnici de vaginoplastie pentru menținerea unei activități sexuale decente [199,200]. Atunci când paciențele sunt consiliate, este importantă sublinierea faptului că „linia de bază a calității vieții”, se referă la calitatea acesteia înainta exenterației pelvine [197].

Aceste două studii recunosc mai multe limitări. În primul rând limitările rezidă din natura lor retrospectivă. De asemenea, există o eterogenitate a tratamentului primit de paciențe. Studiile nu au grup de control (de exemplu participante sănătoase) sau o evaluare pre-tratament a calității vieții. În plus, calitatea vieții nu a fost analizată separat corespunzător regimului de tratament primit. Prin urmare, chiar dacă în anumite aspecte rezultatele pot fi eterogene, acestea sunt comparabile cu ale altor studii prospective de control [140,159,160,165–169,171,172][91,98,104–107]. Supraviețuirea și calitatea vieții pacienților supuse histerectomiei radicale precum și supraviețuirea pacienților exenterate sunt similare altor studii prospective [140,159,160,165–169,171,172], însă calitatea vieții pacienților exenterate a fost profund afectată, comparativ cu rezultatele altor cercetări [109,194,195]. În ambele grupuri de paciențe, operațiile radicale inducând o stimă de sine scăzută, o imagine de sine distorsionată, anxietăți și conflicte maritale ca rezultat al disfuncției sexuale.

Studiul 3 și-a propus analizarea cazurilor de trahelectomie radicală abdominală (TRA) efectuate în timpul sarcinii pentru stadiile incipiente ale cancerului de col uterin în Clinica de Obstetrică și Ginecologie I Târgu Mureș precum și actualizarea literaturii de specialitate, evaluând repercusiunile obstetricale și oncologice ale TRA efectuate acestei categorii de paciențe.

Recomandările celei de-a Treia Întâlniri Internațională privind cancerul ginecologic din timpul sarcinii [121] nu recomandă utilizarea TRA în timpul sarcinii pentru stadiile incipiente ale cancerului de col uterin, decizie bazată pe un număr redus de cazuri publicate ($n=9$), ce au raportat pierderi semnificative de sânge și o durată prelungită de efectuare a procedurii TRA. În prezent, împreună cu cele 5 cazuri ale autorilor studiului de față, există 25 de TRA care au fost efectuate în timpul sarcinii. Dintre acestea, 81% (19 paciențe) au obținut rezultate obstetricale bune, cu nașteri prin operație cezariană electivă de feți vii bine adaptați, și doar 19% (6 paciențe) au avut rezultate nefavorabile, avortând la scurt timp după procedura TRA. În ceea ce privește rezultatele oncologice, în perioada de urmărire (6–200 de luni), nu au fost raportate recidive ale bolii.

Acest studiu îndeamnă la conștientizarea faptului că trahlectomia radicală abdominală acordată în timpul sarcinii pentru stadiile incipiente ale cancerului de col uterin, este o intervenție ce poate fi propusă pacienților care se opun ideii chimioterapiei neoadjuvante. Începutul celui de-al doi-lea trimestru de sarcină pare a fi perioada cea mai potrivită pentru efectuarea trahlectomiei radicale abdominale. De asemenea, se recomandă o atenție deosebită asupra conservării integrității membranei amniotice, care se poate compromite din dorința obținerii unui rezultat oncologic bun, conducând ulterior la ruperea prematură a acestora.

În pofida naturii sale retrospective și a eterogenității grupului studiat, această lucrare include 482 de paciente supuse operațiilor radicale pentru cancerul de col uterin (430 histerectomii radicale, 47 exenterații pelvine, 5 trahlectomii radicale abdominale în timpul sarcinii) urmărite pe o perioadă îndelungată de timp, ce aduce un aport solidar cunoștințelor actuale despre cancerul de col uterin, oferind o imagine a factorilor de prognostic, supraviețuirii și calității vieții pacienților operate radical pentru cancerul de col uterin într-un centru universitar de referință din România, punând la dispoziție o perspectivă de ansamblu asupra aspectelor menționate. Costul supraviețuirii generale favorabile a pacienților supuse histerectomiei radicale și exenterației pelvine pentru cancerul de col uterin s-a tradus printr-o calitate globală a vieții modestă, cu scoruri funcționale, sociale și ale vieții sexuale nesatisfăcătoare, cu o prevalență ridicată a simptomelor specifice cancerului de col uterin, ce au impactat negativ și aspectele financiare ale acestora, ridicând un semnal vis-a-vis de importanța acordării unui sprijin psiho-emoțional și financiar adecvat acestor paciente. Rezultatele lucrării sunt comparabile cu ale altor studii din literatura de specialitate după cum a fost enunțat anterior și pot fi supuse comparațiilor pentru viitoarele studii randomizate prospective est-europene.