

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMAT - TEZĂ DE DOCTORAT

Studii comparative ale metodelor imagistice în stadializarea cancerului de col uterin

Doctorand **Viorica, Varodi**

Conducător de doctorat **Nicolae, Costin**

CLUJ-NAPOCA 2011



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

*Mulțumesc,
D-lui. prof. dr. Nicolae Costin, D-lui. conf. dr. Alexandru Irimie,
D-lui dr. Vasile Popiță, D-lui. dr. Oreste Straciuc,
D-nei. Marilena Cheptea
și nu în ultimul rând familiei mele,
pentru sprijinul și ajutorul acordat.*

CUPRINS

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCERE | 13 |
| STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII | |
| 1. DATE GENERALE DE ANATOMIE ȘI HISTOLOGIE A COLULUI UTERIN | 17 |
| 1. 1. Anatomia colului uterin | 17 |
| 1. 2. Histologia colului uterin | 19 |
| 1. 3. Histogeneza neoplaziilor intraepiteliale cervicale (CIN) și cancerul invaziv | 21 |
| 2. EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE COL UTERIN | 23 |
| 2. 1. Incidență și mortalitate | 23 |
| 2. 2. Date generale despre epidemiologia cancerului de col uterin | 24 |
| 2. 3. Istoria naturală a cancerului de col uterin | 25 |
| 2. 4. Factorii de risc și prognosticul cancerului de col uterin | 26 |
| 3. METODE DIAGNOSTICE ÎN CANCERUL DE COL UTERIN | 29 |
| 3. 1. Examen clinic | 29 |
| 3.1.1. Simptomatologie | 29 |
| 3.1.2. Examen cu valve și tușeu vaginal | 29 |
| 3. 2. Investigații speciale în depistarea precoce a cancerului de col uterin | 30 |
| 3.2.1. Citologie exfoliativă. Examen Babeș-Papanicolau | 30 |
| 3.2.2. Sistem Bethesda | 30 |
| 3.2.3. Biopsia cervicală | 33 |
| 3.2.4. Diagnostic histopatologic | 34 |
| 4. STADIALIZAREA CANCERULUI DE COL UTERIN | 35 |
| 4. 1. Sistemul de stadializare FIGO | 35 |
| 4. 2. Sistemul de stadializare M. D. Anderson | 37 |
| 4. 3. Sistemul de stadializare propus de "American joint committee on cancer" | 38 |
| 4. 4. Sistemul de stadializare TNM al UICC | 38 |
| 4. 4. 1. Corelarea stadializării clinice cu cea chirurgicală | 40 |
| 5. PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN CANCERUL DE COL | 43 |
| 5. 1. Urmărire post-terapeutică | 44 |
| CONTRIBUȚIA PERSONALĂ | |
| 1. IPOTEZĂ DE LUCRU | 47 |
| 1. 1. Obiective generale | 47 |
| 1. 2. Obiective specifice | 47 |
| 2. MATERIAL ȘI METODĂ | 49 |
| 2. 1. Metodologia generală | 49 |
| 2. 1. 1. Limfografia | 51 |
| 2. 1. 1. 1. Avantaje | 52 |
| 2. 1. 2. Ecografia | 52 |
| 2. 1. 2. 1. Avantaje | 54 |
| 2. 1. 3. Tehnica ganglionului santinelă (Lymphatic mapping) | 55 |
| 2. 1. 3. 1. Avantaje | 55 |
| 2. 1. 4. Computer Tomografia (CT) | 55 |
| 2. 1. 4. 1. Avantaje | 58 |
| 2. 1. 5. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) | 58 |
| 2. 1. 5. 1. Avantaje | 63 |
| 2. 1. 6. Tomografia cu emisie de pozitroni-Tomografie computerizată (PET-CT) | 64 |
| 2. 1. 6. 1. Avantaje | 68 |
| 2. 2. Metodologia examinării | 68 |

| | |
|--|------------|
| 2. 2. 1. Evaluarea tumorii primare | 74 |
| 2. 2. 2. Evaluarea stațiilor ganglionare | 74 |
| 2. 2. 3. Evaluarea răspunsului la tratament | 74 |
| 3. REZULTATE | 75 |
| 3. 1. Vârsta, mediul de proveniență, nivel educațional, stare civilă | 75 |
| 3. 2. Diagnostic histopatologic | 77 |
| 3. 3. Stadializare | 78 |
| 3. 4. Adenopatiile lomboaortice | 83 |
| 3. 5. Invazia parametrelor | 84 |
| 4. DISCUȚII | 87 |
| 4. 1. Vârsta | 87 |
| 4. 1. 1. Concluzii de etapă | 88 |
| 4. 2. Mediul de proveniență | 88 |
| 4. 2. 1. Concluzii de etapă | 88 |
| 4. 3. Nivelul educațional, stare civilă | 89 |
| 4. 3. 1. Concluzii de etapă | 89 |
| 4. 4. Diagnostic histopatologic | 89 |
| 4. 4. 1. Concluzii de etapă | 90 |
| 4. 5. Stadializare | 90 |
| 4. 5. 1. Concluzii de etapă | 90 |
| 4. 6. Adenopatiile lomboaortice | 91 |
| 4. 6. 1. Concluzii de etapă | 91 |
| 4. 7. Invazia parametrelor | 91 |
| 4. 7. 1. Concluzii de etapă | 92 |
| 4. 8. PET-CT | 92 |
| 4. 8. 1. Concluzii de etapă | 93 |
| 4. 9. Evaluarea post terapeutică | 94 |
| 4. 9. 1. Cazuri clinice | 97 |
| 5. CONCLUZII GENERALE | 107 |
| 6. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI | 109 |
| 6. 1. Evaluarea autocritică a tezei | 109 |
| 7. ANEXE | 111 |
| 8. REFERINȚE | 115 |

CUVINTE CHEIE: CANCER DE COL UTERIN, STADIALIZARE, TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ, REZONANȚĂ MAGNETICĂ, PET-CT

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea lucrării: Cancerul de col uterin are un impact mondial deosebit, ceea ce îl situează pe locul al doilea în rândul neoplaziilor la femeile din toată lumea, estimându-se, în 2002, un număr de 493.000 de femei diagnosticate primar cu neoplasm cervical, 274 000 care au decedat. Majoritatea cazurilor (83%) sunt diagnosticate în țările în curs de dezvoltare, unde implementarea programelor de screening citologic este defectuoasă. Impactul social al cancerului de col uterin este chiar mai mare decât sugerează numărul de cazuri, deoarece cancerul de col uterin afectează frecvent femeile relativ tinere, fiind o cauză majoră a mortalității în țările în curs de dezvoltare.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Incidența cea mai mare a cancerului de col uterin s-a înregistrat în Africa, sud-estul Asiei și în America Latină, în timp ce în țările industrializate incidența este mult mai redusă, cu valori ale ratei standardizate pe vârstă sub 15 cazuri la 100 000.

În România se înregistrează cea mai mare incidență și mortalitate prin cancer de col uterin din Europa, după date estimate de IARC (Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului) pentru anul 2000.

2.2. Date generale despre epidemiologia cancerului de col uterin

Cancerul de col uterin (CCU) reprezintă o problemă primordială de sănătate publică pe mapamond, având o incidență ridicată.

În 95% cazuri este un carcinom epidermoid și numai în 5% - adenocarcinom.

Cancerul colului uterin totalizează 44% din totalul neoplaziilor genitale feminine, fapt ce justifică eforturile depuse pe plan național și internațional pentru studierea acestei maladii.

2.3. Istoria naturală a cancerului de col uterin

Istoria naturală a cancerului de col se bazează pe faptul că leziunile care preced apariția bolii neoplazice pot evolua (nu obligatoriu) de la o leziune displazică la un cancer in situ și apoi către o leziune neoplazică invazivă. Cancerul de col uterin este o tumoră malignă care se dezvoltă din epiteliul cervical obișnuit de la nivelul zonei de interferență dintre epiteliul pavimentos exocervical și cel cilindric, de unde se extinde din aproape în aproape în suprafață și profunzime, invadând colul endocervical și organele din jur și metastazând pe cale limfatică.

2.4. Factorii de risc și prognosticul cancerului de col uterin

Populația cu risc crescut pentru cancerul de col uterin este infecția cu HPV constituie principalul factor de risc al apariției CIN-urilor. ADN-ul HPV-ului este detectat în 95-99% din cazurile cu cancer infiltrativ și 90% din cazurile cu leziuni de grad înalt la nivel cervical.

Perioada medie dintre o leziune HSIL și apariția cancerului este estimată la 10 ani. Numeroase studii de cohortă au evaluat riscul dezvoltării CIN-urilor asociate cu detectarea HPV-urilor oncogene.

Alți factori de risc: viața sexuală precoce (sub 17 ani); parteneri multipli, promiscuitate; număr mare de avorturi; multiparitatea; nivel socio-economic și cultural precar; maladii cu transmisie pe cale sexuală; fumatul; boli imunosupresive. Riscul de cancer al colului apare în adolescență și continuă până în jurul vârstei de 50 de ani. Aceasta sugerează posibilitatea ca hormonii să fie implicați în carcinogeneza, deși sunt posibile și alte explicații. Printre acestea, există și posibilitatea ca anticoncepționalele orale să poată influența cancerul genital.

Majoritatea studiilor epidemiologice sunt unanime în a considera că repartizarea cancerului cervical pe grupe de vârstă urmează o curbă ascendentă începând cu decada 20-29 de ani, cu un maximum în decada 45-54 de ani, după care descrește lent.

Anumite studii arată că modificările genetice pot apărea mult înaintea celor histologice, ceea ce ar putea permite, teoretic, deplasarea precocității diagnosticului până la nivel subcelular cromosomal. În ultima vreme s-a reușit să se stabilească fizionomia unor «tipuri de populație» cu un risc crescut de îmbolnăvire (high risk population), noțiune de mare însemnătate pentru organizarea economică și eficace a profilaxiei, depistării și a diagnosticului precoce în cancerul colului uterin. A fost remarcată o frecvență mai ridicată a neoplaziei intraepiteliale cervicale la femeile care au primit medicație imunosupresivă după un transplant renal.

Human Papyloma Virus de tipul 6, 11, 16 și 18 este responsabil de apariția cancerului de col uterin în 70% cazuri

PARTEA SPECIALA

CONTRIBUȚII PERSONALE

Introducere

Cancerul colului uterin este o malignitate extrem de frecventă, incidența anuală la 100.000 de femei fiind variabilă

În România incidența cancerului de col uterin are tendințe nefavorabile în ultimii ani, atât prin incidența ridicată a bolii cât și prin frecvența ridicată a cazurilor avansate. Acesta se datorează în principal politicilor sanitare din ultimii ani și ineficienței programelor de screening.

Diagnosticul cancerului de col uterin, stadializarea și monitorizarea post-terapeutică este făcută în prezent după criteriile stabilite de către Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO). Criteriile utilizate de FIGO sunt însoțite de limite, în principal examenul clinic. Stadializarea imagistică nu este recunoscută, iar explorările imagistice recomandate încă sunt radiografia toracică, urografia intravenoasă (UIV) și clisma baritată.

Dacă pentru stadiile incipiente examenul clinic și stadializarea clinică se pot dovedi eficiente pentru un număr mare de cazuri, pentru stadiile mai avansate - cu invazie locală sau determinări ganglionare secundare - evaluarea clinică este în multe cazuri ineficientă, iar utilizarea metodelor imagistice secționale (US, CT, IRM, PET-CT) oferă date excelente pentru aprecierea extinderii bolii. În ultima perioadă, chiar dacă FIGO nu recunoaște stadializarea imagistică, recomandă totuși folosirea în unele cazuri

a imagisticii secționale.

Precizarea cu exactitate a extinderii bolii, preterapeutic, este esențială pentru o conduită terapeutică corectă. Opțiunile terapeutice sunt dependentente de stadiul bolii.

Scopul lucrării: Scopul tuturor cercetărilor în oncologie l-a constituit ameliorarea mijloacelor de diagnostic de care va depinde conduita practică de viitor.

În mod particular, în cazul cancerului de col uterin, după confirmarea diagnosticului pozitiv, un rol esențial îl constituie fixarea unei cât mai exacte stadializări a bolii care devine esențială. La îndemâna practicianului rămâne și astăzi efectuarea unei stadializări pe principii clinice la care se încearcă în a apela la numeroase investigații paraclinice ce-au apărut de-a lungul anilor (limfografia, ecografia, CT, IRM, PET).

Cu toate progresele efectuate, stadializarea cancerului de col uterin comportă încă dificultăți de ordin practic, tendința în ceea ce privește stadializarea este fie în minus, fie în exces, care și într-un caz și în altul este riscant.

Tendința actuală, în vederea unei stadializări cât mai corecte a cancerului de col uterin, se impune a folosi cele mai moderne și fiabile metode și investigații paraclinice, în mod particular, CT, IRM și PET-CT.

Aceste metode și-au dovedit fiabilitatea redând un grad înalt de sensibilitate și specificitate a metodei.

În funcție de stadializarea cât mai exactă, depinde fixarea etapelor de tratament, supravegherea acestuia, și în mod cu totul particular va depinde prognosticul bolii și nu în ultimul rând diagnosticul și supravegherea complicațiilor postchirurgicale și postradioterapeutice. Scopul lucrării de față, constă în a face un studiu comparativ a numeroaselor investigații imagistice corelate cu examenul clinic în vederea stabilirii unei stadializări cât mai exacte de care va depinde prognosticul și tratamentul pe termen scurt și lung a acestor cauze.

Lucrarea de față constituie un element de pionerat în literatura de specialitate pe plan național.

Finalitatea acestui studiu va constitui un excelent ghid de conduită pentru medicul practician în formularea unui algoritm imagistic de investigații pre și postterapeutic.

Material și metodă: Am realizat un studiu retrospectiv longitudinal, având la dispoziție un lot de 50 de paciente, investigate clinic și imagistic în Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca în perioada 01.06.2005 – 30.04.2009. A fost luate în studiu un număr de 50 bolnave cu diagnosticul de cancer de col uterin confirmat histopatologic. Pentru studiu s-au folosit foile de observație de unde au fost recoltate datele clinice și de investigații paraclinice.

Au fost incluse în studii (criterii de includere):

- paciente cu vârsta cuprinsă între 18-79 de ani
- pacientele cu confirmare histologică de carcinom de col uterin.

Au fost excluse din studiu (criterii de excludere):

- paciente cu vârsta peste 80 de ani
- pacientele cu afecțiuni neoplazice în antecedente
- pacientele cu neoplazii sincrone.

Examenul clinic, biopsia diagnostică și stadializarea au fost efectuate în cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca (IOCN).

Un grup de 8 paciente au fost investigate imagistic (PET-CT) în Centrul de Diagnostic Pozitron Oradea, constatările examenului PET-CT fiind analizate comparativ cu investigațiile CT și IRM anterior efectuate.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programelor SPSS și Statistica sub Windows.

S-au utilizat metode de statistică descriptivă și analitică (histograme pentru distribuția valorilor, medii +/- deviație standard, intervale de confidență, valori minime / maxime), frecvențe și testul Hi pătrat (Chi square) – test bidirecțional.

Metodologia cercetării științifice: În vederea unor analize semiologice a leziunilor prin IRM (sau cu ajutorul IRM) a cancerului de col uterin s-au utilizat următoarele secvențe (etape):

- Identificarea și topografia leziunii:

Când leziunea devine vizibilă, semnalul apare moderat hiperintens și mai mult heterogen în ponderația T2. În ponderația T1, leziunea este izointensă și crește moderat după injectarea de gadolinium în raport cu stroma și miometrul din vecinătate.

Sunt obligatoriu de menționat localizarea endo sau exocervicală a leziunii.

- Măsurarea și determinarea volumului tumoral:

S-a demonstrat că elementele determinante la pacientele cu cancer de col uterin sunt: volumul tumorii, gradul de extensie cervical sau parametrial și tipul histologic. Utilizarea antenelor endovaginale au permis determinarea precisă a volumului tumorii și valoarea de 13 cm³ este propusă ca limită la care supraviețuirea la 3 ani este apreciată de 100%.

- Invazia parametrelor:

Constituie o etapă foarte importantă în examinarea prin IRM a cancerului de col uterin cu rămânerea inelului fibros care este hipointens. Dacă acesta este integru în jurul leziunii putem spune că nu este nici o invazie stromală (FIGO1B).

Efracția focală a inelului fibros cu extensie directă a tumorii este un semn de invazie a parametrelor (FIGO2B). Injectarea cu gadolinium pe cale intravenoasă permite a preciza raporturile anatomice între țesutul sănătos și tumoră și deasemenea vizualizarea eventualelor zone de necroză tumorală.

Când tumora cuprinde toată grosimea stromei, constatăm prinderea parametrelor în 73% din cazuri.

- Invazia vaginului:

Se poate afirma dacă este o extensie directă de la tumoră la pereții vaginului sau obliterarea parțială a fornixului vaginal. Este important de a preciza stadializarea zonei invadate (treimea superioară sau două treimi inferioare).

- Invazia vezicală:

Este confirmată dacă în T2 hiperintens al tumorii este înlocuit cu semnalul hipointens al peretelui vezical și apoi ștergerea planului grăos ce separă colul uterin de vezică. Este important de a diferenția o atingere a întregului perete vezical de o atingere limitată a musculaturii singure (în această situație radioterapia poate fi realizată).

- Infiltrarea rectală:

Se confirmă dacă în T2 semnalul hiperintens al tumorii înlocuiește semnalul hipointens al peretelui rectal și după ștergerea planului grăos ce separă colul uterin de rect. Injectarea substanței de contrast aduce o mai bună vizualizare a imaginii.

- Invazia ureterelor:

Este confirmată de extensia directă a tumorii sau compresiunea ureterelor de către acestea.

Secvențele urografice în hiperponderația T2 permit vizualizarea în ansamblu a ureterului dilatat și demonstrează cu precizie sediul obstrucției.

- Invazia peretelui pelvin:

Ea este definită prin prezența tumorii la mai puțin de 3 mm de perete. Acest este de fapt constituit de mușchii ridicători anali, obturatori interni și piriformi. Invazia directă este definită de dispariția plnului grăsos paramuscular, prezența unui semnal T2 în mușchi sau intensificarea după injectarea de gadolinium în interiorul mușchiului în continuitate directă cu tumora.

- Invazia limfatică:

Diagnosticul adenopatiilor pelvine sau abdominale se bazează pe următoarele criterii: ganglioni de formă ovală a cărui ax mare este peste un cm , sau ganglioni de formă rotunjită a cărui diametru este de peste 8 mm. Din punct de vedere morfologic sunt cercetate următoarele semne:

- Neregularitatea conturului ganglionilor
- Ușoara compoziție grăsoasă periganglionară
- Plăci de necroză mai mult sau mai puțin întinse
- Aspect heterogen al ganglionilor

Se vor analiza sistematic ariile ganglionare: inghinale, parametriale, iliaci comuni, iliaci interni, externi, obturatori, presacrați, lomboartici, bifurcația iliacă până deasupra venei renale.

Studiul ganglionilor reprezintă în mod sigur un timp capital al bilanțului de examinare.

Evaluarea tumorii primare: Criteriile CT și IRM utilizate pentru precizarea limitării la col a tumorii au fost:

- delimitarea netă a procesului tumoral
- absența masei tumorale în lojele parametriale
- absența densificării parametriale
- conservarea țesutului lipomatos periuterin.

Pentru precizarea invaziei parametriale, criteriile CT și IRM utilizate, au fost cele stabilite de Vick:

- neregularitatea sau delimitarea imprecisă în plan lateral a colului uterin
- infiltrarea țesutului parametrial
- obliterarea grăsimii periuterine
- prezența unei mase tisulare excentrice

Criteriile CT utilizate pentru invazia vezicală sau rectală au fost:

- absența focală a planului lipomatos perivezical sau perirectal
- prezența unei mase tumorale endoluminale, în continuitate cu tumora

primară de la nivelul colului uterin

Aspectul nodular al peretelui rectal sau vezical precum și demonstrarea unui traiect fistulos au fost de asemenea urmărite.

Evaluarea stațiilor ganglionare: Criteriile imagistice (CT și IRM) pentru definirea adenopatiilor tumorale au fost:

- criteriul dimensional: ganglioni cu dimensiuni de peste 5 mm în grupele pelvine și peste 10 mm în grupele abdominale

- criteriul structural: hipodensitatea focală centrală (hipersemlnal T2 la IRM), urmare a necrozei ganglionare a fost considerat criteriu cert al invaziei tumorale indiferent de dimensiunile ganglionului.

Evaluarea răspunsului la tratament: Evaluarea imagistică post-terapeutică s-a efectuat pentru determinarea gradului de răspuns la tratament, precum și pentru detectarea recidivei tumorale.

Rezultate: Referitor la vârsta pacientelor din lotul celor 50 care au beneficiat de evaluare imagistică și IRM și CT am constatat următoarele:

- media vârstei a fost de 48-12 ani, 95%IC:45-52;
- mediana vârstei a fost de 49 de ani;
- modul vârstei a fost de 58 de ani;
- vârstele pacientelor au fost cuprinse între valoarea minimă de 18 ani și valoarea maximă de 79 de ani;
- distribuția valorilor vârstei a fost uniformă.

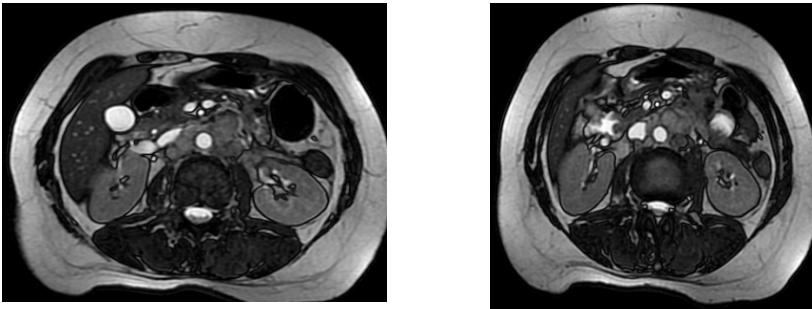


Figura 44: IRM - secțiuni axiale în ponderație T1 și T2, cu evidențierea unei recidive tumorale presacrate și a adenopatiilor lomboaortice și iliace comune

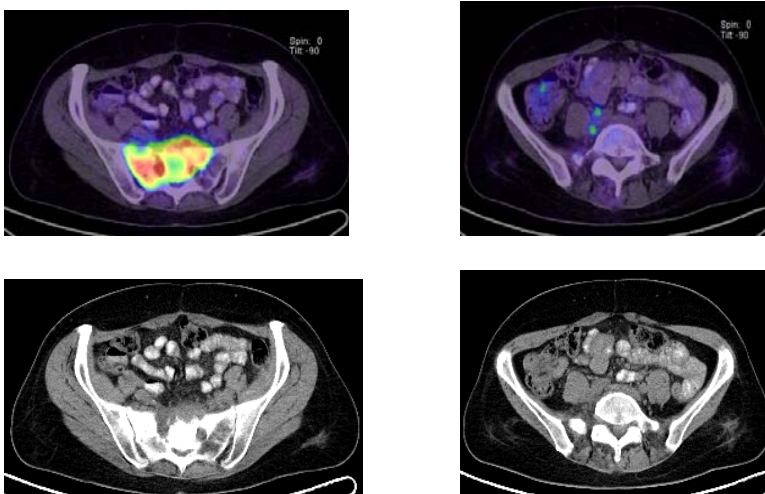


Figura 45: PET - CT - secțiuni axiale cu punerea în evidență a masei tumorale presacrate (recidiva tumorală) și a adenopatiilor tumorale iliace comune drepte

Datorită numărului redus de cazuri disponibile (8) cu CET-PT nu am avut posibilitatea efectuării unei analize statistice a rezultatelor și comparării acestora cu cele obținute prin investigarea IMR sau CT.

Vârsta

Concluzii de etapă:

1. În legătură cu corelația vârstă-incidența cancerului de col uterin se constată intervenția factorului hormonal și a proceselor de involuție și senescență a organelor genitale.
2. Un rol major în apariția cancerului de col uterin îl are viața sexuală: debutul vieții sexuale și raporturile sexuale cu parteneri multipli.
3. O viață sexuală tumultuoasă și neprotejată va expune mult mai frecvent femeia tânără la infecții periculoase și în primul rând expunerea la infecția HIV.
4. Un rol important în apariția cancerului de col uterin îl are numărul nașterilor, avorturilor și asistenței obstetrice deficitare.
5. Profilaxia cancerului de col uterin prin intensificarea screeningului reprezintă rolul primordial în reducerea la maxim a incidenței acestei boli.

Mediul

Concluzii de etapă:

1. În legătură cu intervenția mediului în apariția cancerului de col uterin, se poate face o corelație cu factorii ce vizează condițiile de igienă, rolul parturii și practicile sexuale.
2. Incidența mai mare a cazurilor de cancer de col uterin în mediul urban este explicată de o deplasare evidentă a populației tinere, fertile, dinspre mediul rural spre cel urban.

Nivelul educațional

Concluzii de etapă:

1. Creșterea frecvenței cancerului de col uterin la persoanele cu studii gimnaziale și medii, denotă carențe în ceea ce privește nivelul educației medicale.
2. Acest aspect atrage atenția asupra rolului factorului familial, educațional și social, în creșterea nivelului educației sanitare în rândul generației tinere.
3. Se resimt în mod clar, deficiențele de profilaxie în depistarea precoce a cancerului de col uterin, fiind benefică obligativitatea în viitor a examenului citologic și viral.

Formele histopatologice

Concluzii de etapă:

1. Din punct de vedere a formelor histopatologice ponderea e reprezentată de existența carcinoamelor cu celule scuamoase în 72% din cazuri.
2. Prezența adenocarcinoamelor a fost diagnosticată într-un număr mai redus de cazuri, respectiv 8 paciente (16% din cazuri).

3. În ceea ce privește distribuția cazurilor cu stadializare clinică versus stadializare RMN se constată avantajul net al examenului RMN în acuratețea stadializării cancerului de col.

Adenopatiile lomboaortice

Concluzii de etapă:

1. Diagnosticul de adenopatie pelvină sau lomboaortică poate fi pus când: un ganglion de formă ovală prezintă un diametru $\geq 10\text{mm}$ sau un ganglion de formă rotundă prezintă un diametru $\geq 8\text{mm}$.
2. În studiul aplicat pentru compararea rezultatelor obținute în urma evaluării și evidențierii adenopatiilor lomboaortice se constată o semnificație statistică a IRM față de evaluarea clinică și CT.

Invazia parametrelor

Concluzii de etapă:

1. Stadiul IB este confirmat când tumora este complet înconjurată de bolta fibroasă intermediară (hipointens în ponderație TII) și mai estimată în plan axial transversal. Valoarea predictivă a acestui semn pentru invazia parametrului este de 95%.
2. Stadiul IIB este sigur dacă semnalul tumoral este direct vizualizat în parametre. Un stadiul IIB poate fi evocat în cazul prinderii stromei cervicale după bolta fibroasă intermediară fără semn macroscopic de invazie a parametrului.
3. Prinderea parametrială va fi cu atât mai probabilă dacă infiltrarea este completă (Full Thickness Stromal Invasion) și dacă tumora este mai mare: invazia completă a stromei cu un diametru de peste 1 cm, înseamnă 90% probabilitatea invaziei parametriale.
4. Un diagnostic de invazie vaginală sau rectală este pozitiv când:

PET-CT

Concluzii de etapă:

1. Diagnosticul precoce al tumorilor maligne (țesut tumoral cu metabolism activ) se bazează pe recunoașterea deformărilor maligne prin metabolismul mai accentuat atunci când nu este încă vizibilă o modificare morfologică sau aceasta nu trezește suspiciuni. Aceasta o face o metodă imagistică unică în diagnosticarea precoce. Datorită sensibilității crescute a metodei se pot recunoaște și focare tumorale de 3 mm ce nu se pot diagnostica prin nici o altă metodă imagistică.
2. Identificarea dimensiunilor exacte tumorale și stabilirea conduitei chimioterapeutice, limitarea intervenției chirurgicale, aprecierea volumului țintă a radioterapiei.
3. Estimarea neinvazivă a malignității tumorale,. Tehnica PET, cu utilizarea FDG este capabilă să indice, in vivo, gradul malignității tumorilor, deoarece tumorile cu grad de malignitate mai crescut au o glicoliză mai intensă. Intensitatea glicolizei depinde de alimentarea cu sânge (oxigen a țesutului tumoral). Tumorile cu grad de malignitate mai crescut prezintă zone cu descompunere anaerobă a glucozei.

4. Stabilirea zonei de biopsie. Examinarea PET-CT poate fi de ajutor în cazurile cu leziuni neomogene când această metodă ne indică zona cu metabolismul cel mai activ (exemplu tumori cerebrale, limfoame).
5. Evaluarea eficacității terapiei oncologice aplicate ("restaging"). Diagnosticul PET-CT face posibilă măsurarea eficienței tratamentelor oncologice, deoarece metabolismul țesutului tumoral cu o reacție bună la tratament scade în măsură mai mare decât a țesutului fără reacție sau reacție parțial păstrată. Grație acestui răspuns se poate renunța la terapia inutilă, și alege o alternativă mai eficientă. După terminarea tratamentului se verifică dacă în organism nu au rămas țesuturi tumorale viabile. În posesia procedurilor de chimio și radioterapie foarte eficiente, în terapia oncologică, este o problemă tot mai importantă minimizarea apariției efectelor secundare tardive induse pentru a păstra la un nivel cât mai ridicat calitatea vieții pacientului.
6. Confirmarea sau excluderea recidivelor este un punct forte al diagnosticului PET-CT, deoarece este vorba despre bolnavii deja tratați la care în urma terapiei aplicate (intervenții, chimio și radioterapie) au apărut modificări anatomice (cicatrici, deformări) care scad exactitatea diagnosticelor imagistice tradiționale. PET-CT-ul poate recunoaște cu exactitate recidiva tumorală, sau excluderea ei.

Concluzii finale

1. Un rol major în apariția cancerului de col uterin îl are viața sexuală: debutul vieții sexuale și raporturile sexuale cu parteneri multipli.
2. Viață sexuală tumultuoasă și neprotejată va expune mult mai frecvent femeia tânără la infecții periculoase și în primul rând expunerea la infecția HIV.
3. Incidența mai mare a cazurilor de cancer de col uterin în mediul urban este explicată de o deplasare evidentă a populației tinere, fertile, dinspre mediul rural spre cel urban.
4. Se resimt în mod clar, deficiențele de profilaxie în depistarea precoce a cancerului de col uterin, fiind benefică obligativitatea în viitor a examenului citologic și viral.
5. Prezența adenocarcinoamelor a fost diagnosticată într-un număr mai redus de cazuri, respectiv 8 paciente (16% din cazuri).
6. În ceea ce privește distribuția cazurilor cu stadializare clinică versus stadializare RMN se constată avantajul net al examenului RMN în acuratețea stadializării cancerului de col.
7. În studiul aplicat pentru compararea rezultatelor obținute în urma evaluării și evidențierii adenopatiilor lomboaortice se constată o semnificație statistică a IRM față de evaluarea clinică și CT.
8. Stadiul IB este confirmat când tumora este complet înconjurată de bolta fibroasă intermediară (hipointens în ponderație T1) și mai estimată în plan axial transversal. Valoarea predictivă a acestui semn pentru invazia parametrului este de 95%.
9. Stadiul IIB este sigur dacă semnalul tumoral este direct vizualizat în parametre. Un stadiul IIB poate fi evocat în cazul prinderii stromei

cervicale după bolta fibroasă intermediară fără semn macroscopic de invazie a parametrului.

- 10.** Evaluarea eficacității terapiilor oncologice aplicate ("restaging"). Diagnosticul PET-CT face posibilă măsurarea eficienței tratamentelor oncologice, deoarece metabolismul țesutului tumoral cu o reacție bună la tratament scade în măsură mai mare decât a țesutului fără reacție sau reacție parțial păstrată. Grație acestui răspuns se poate renunța la terapia inutilă, și alege o alternativă mai eficientă. După terminarea tratamentului se verifică dacă în organism nu au rămas țesuturi tumorale viabile. În posesia procedurilor de chimio și radioterapie foarte eficiente, în terapia oncologică, este o problemă tot mai importantă minimizarea apariției efectelor secundare tardive induse pentru a păstra la un nivel cât mai ridicat calitatea vieții pacientului.

CURRICULUM VITAE

NUME ȘI PRENUME

Viorica VARODI

PĂRINȚII

Tatăl: Gheorghe ȚĂBĂRNĂ

Mama: Raisa ȚĂBĂRNĂ

STARE CIVILĂ

căsătorită

COPII

2 (elevi)

ADRESA PROFESIONALĂ

Spitalul Județean de Urgență
Str. Ravensburg 1-3
440192, Satu-Mare, România
Tel. 0261 727050

ADRESA (DOMICILIUL)

Str. Traian Vuia nr. 1
440033 Satu-Mare, România

DATA ȘI LOCUL NAȘTERII

12 aprilie 1974, Chișinău, Republica Moldova

NAȚIONALITATE

română

LIMBA MATERNĂ

română

LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE

- rusa (abilitatea de a citi, abilitatea de a scrie, abilitatea de a participa la conversație – nivel experimentat)
- franceza (abilitatea de a citi, abilitatea de a scrie, abilitatea de a participa la conversație – nivel experimentat)
- engleza (abilitatea de a citi, abilitatea de a scrie, abilitatea de a participa la conversație – nivel elementar)

STUDII

- promoția 1991: Liceul "Mihai Eminescu", Chișinău, Republica Moldova
- promoția 1997: Facultatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca medicină generală

TITLURI – DIPLOME/COMPETENȚE

1991: Diploma de bacalaureat
1997: Diploma de medic
2004: Medic specialist obstetrică-ginecologie
2005: Competență în ecografia ginecologică și obstetricală
2010-prezent: Medic primar obstetrică-ginecologie
2011: Atestat de studii complementare în colposcopie

POZIȚIA ACTUALĂ

- 2004 - prezent: doctorand, înmatriculare la Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
2005 - prezent: medic primar obstetrică-ginecologie

ACTIVITATE PROFESIONALĂ

- 1999-2004: medic rezident, specialitatea obstetrică-ginecologie, Clinica ginecologie II, Cluj-Napoca
2005-2010: medic specialist, specialitatea obstetrică-ginecologie, Spitalul județean de urgență, Satu-Mare
2010-prezent: medic primar obstetrică-ginecologie, Spitalul județean de urgență, Satu-Mare

STUDII POSTUNIVERSITARE

- 1998: Curs de Chirurgie laparoscopică, Clinica Chirurgie III Cluj-Napoca – Romania
2005: Competență „Ecografia obstetricală și ginecologică” Ministerul Sănătății, România
2006: Școala europeană „Ian Donalds” ecografie fetală 3D-4D Budapesta, Ungaria
2007: Curs „Ultrasonografie 3D/4D versus ultrasonografie 2D” Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România
2010: Școala europeană de onco-ginecologie Ministerul Sănătății Chișinău, Republica Moldova
2011: Curs „Colposcopie integrată, actualități în screeningul oncologic genital” Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași
2011: Atestat de studii complementare în colposcopie Ministerul Sănătății – Centrul de Perfecționare Postuniversitară a Medicilor, Farmaciștilor, altui personal cu studii superioare și asistenților medicali
2011: Curs “Chirurgie laparoscopică”, partea II Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Clinica Chirurgie III Cluj-Napoca, România

PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN ȚARĂ ȘI STRĂINĂTATE

- 2002: Zilele Oncologice Clujene
9 – 12 octombrie 2002, Cluj-Napoca – Romania
2004: “A Vxxxxxxx-a Conferință de Ginecologie urologică”
28-30 mai, Poiana Brașov, România
2005: Al V-lea Congres de Chirurgie Ambulatorie; Limfologie
27-29 octombrie, Timișoara, România
2005: Conferința județeană de consens în diagnosticul citologic și tratamentul ginecologico-oncologic al leziunilor precoce ale colului uterin
25 mai 2005, Cluj-Napoca – Romania

- 2007: Al II-lea Congres de Medicină imagistică
8-9 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova
- 2008: Al V-lea Congres de Endocrinologie ginecologică
8-11 martie, Veneția, Italia
- 2009: Zilele Institutului Oncologic "Prof. Dr. I. Chiricuță" Cluj-Napoca
80 de ani de luptă împotriva cancerului
1-3 octombrie 2009, Cluj-Napoca, România
- 2009: 1st International Symposium of Oncologic Imaging
Focusing on PET/CT
30-31 octombrie 2009, Oradea (Băile Felix), România
- 2011: The 4-th Congress of the South East European Society
of Perinatal Medicine
20-21 mai, Bucharest, Romania
- 2011: Zilele Urologice Sătmărene
16-18 iunie, Satu-Mare, România

APARTENENȚA LA SOCIETĂȚI PROFESIONALE

Societatea Română de Obstetrică Ginecologie
European Society of Gynecological Oncology

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

[extenso \(prim autor\)](#)

1. Viorica Varodi. Evaluarea diagnostică preoperatorie a cancerului de col uterin. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2006; 3(7): 278-287.
2. Viorica Varodi. Les tumeurs de l'utérus sous l'aspecte de l'IRM. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2007; 5(14): 291-294.
3. Viorica Varodi. Intérêt du staging IRM du cancer du col uterine. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2007; 5(14): 283-286.
4. Viorica Varodi, Natalia Rotaru. Diagnosticul imagistic complex al cancerului de col uterin. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2008; 2(16): 187-195.
5. Viorica Varodi, Natalia Rotaru. Evaluarea stării ganglionilor limfatici prin IRM în cancerul de col uterin. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2008; 5(19): 159-162.
6. Viorica Varodi, L. Iațco. Rata nașterii prin operație cezariană și factorii care o influențează. Buletinul Societății Oncologice din Republica Moldova 2011: 25-32.

[extenso \(co autor\)](#)

1. L. Iațco, N. Arapu, Viorica Varodi. Managementul parturientelor din grup de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt. Buletinul Societății Oncologice din Republica Moldova, 2011: 33-39.

[rezumate / prezentări \(prim autor\)](#)

1. Viorica Varodi, R. Rotaru. Elaborare de algoritm imagistic în aprecierea stadializării cancerului de col uterin. Zilele Oncologiei Ieșene, volum de rezumate, 22-25 noiembrie 2011, pg: 163-164.
2. Viorica Varodi, R. Rotaru. Studii comparative ale metodelor imagistice și stadializarea cancerului de col uterin. Zilele Oncologiei Ieșene, volum de rezumate, 22-25 noiembrie 2011, pg: 165-166.

[rezumate / prezentări \(co autor\)](#)

1. S. Ungureanu, Viorica Varodi. Importanța vaccinării ca metodă de profilaxie în cancerul de col uterin. Masă rotundă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Republica Moldova, volum de rezumate, 22-25 noiembrie 2011, pg: 8-15.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA
DOCTORAL SCHOOL

DOCTORAL THESIS ABSTRACT

Comparative studies of imagistic methods in staging cervical cancer

Doctorand **Viorica, Varodi**

Supervisor **Nicolae, Costin**

CLUJ-NAPOCA 2011



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 13 |
| OVERVIEW | |
| 1. ANATOMY AND HISTOLOGY OF UTERIN CERVIX | 17 |
| 2. CERVICAL CANCER EPIDEMIOLOGY | 23 |
| 3. CERVICAL CANCER DIAGNOSTIC | 29 |
| 4. STAGING IN CERVICAL CANCER | 35 |
| 5. TREATMENT AND GUIDELINES IN CERVICAL CANCER | 43 |
| | |
| ORIGINAL RESEARCH CONTRIBUTIONS | |
| 1. STUDY OBJECTIVES | 47 |
| 1. 1. General objectives | 47 |
| 1. 2. Specific objectives | 47 |
| 2. PATIENTS AND METHODS | 49 |
| 2. 1. General methods | 49 |
| 2. 1. 1. Lymphography | 51 |
| 2. 1. 1. 1. Facilities | 52 |
| 2. 1. 2. Ultrasonography | 52 |
| 2. 1. 2. 1. Facilities | 54 |
| 2. 1. 3. Lymphatic mapping | 55 |
| 2. 1. 3. 1. Facilities | 55 |
| 2. 1. 4. Computer Tomography | 55 |
| 2. 1. 4. 1. Facilities | 58 |
| 2. 1. 5. Magnetic rezonance | 58 |
| 2. 1. 5. 1. Facilities | 63 |
| 2. 1. 6. PET-CT | 64 |
| 2. 1. 6. 1. Facilities | 68 |
| 2. 2. Methodology of examination | 68 |
| 2. 2. 1. Evaluation of primary site tumour | 74 |
| 2. 2. 2. Evaluation of the lymph nodes | 74 |
| 2. 2. 3. Evaluation of the treatment response | 74 |
| 3. RESULTS | |
| 3. 1. Statistical study of cervix cancer incidence according to gender, age, environment, education level | 75 |
| 3. 2. Histopathologic forms | 77 |
| 3. 3. Staging | 78 |
| 3. 4. Lombo-aortic adenopathys | 83 |
| 3. 5. Invasion of the parameters | 84 |
| 4. DISCUSSION | 87 |
| 4. 1. Age | 87 |
| 4. 1. 1. Stage conclusions | 88 |
| 4. 2. Environment | 88 |
| 4. 2. 1. Stage conclusions | 88 |
| 4. 3. Education level | 89 |
| 4. 3. 1. Stage conclusions | 89 |
| 4. 4. Histopathologic forms | 89 |

| | |
|--|------------|
| 4. 4. 1. Stage conclusions | 90 |
| 4. 5. Staging | 90 |
| 4. 5. 1. Stage conclusions | 90 |
| 4. 6. Lombo-aortic adenopathys | 91 |
| 4. 6. 1. Stage conclusions | 9 |
| 4. 7. Invasion of the parameters | 91 |
| 4. 7. 1. Stage conclusions | 92 |
| 4. 8. PET-CT | 92 |
| 4. 8. 1. Stage conclusions | 93 |
| 4. 9. Post therapeutic evaluation | 94 |
| 4. 9. 1. Clinical case | 97 |
| 5. GENERAL CONCLUSIONS | 107 |
| 6. ORIGINALITY OF THE DOCTORAL THESIS | 109 |
| 7. APENDIX | 111 |
| 8. BIBLIOGRAPHY | 115 |

KEY WORDS: CERVICAL CANCER, STAGING, CT, IRM, PET-CT

CONCEPTUAL LANDMARKS OF THE RESEARCH

Present interest: Cervical cancer has a significant worldwide impact, ranked second among neoplasms affecting women throughout the world; in 2002 it has been estimated that there were 493.000 women primarily diagnosed with cervical neoplasm, among which 274.000 died. Most cases (83%) were diagnosed in developing countries, where the implementation of cytological screening programs still needs improvement. The social impact of cervical cancer is even greater than the number of cases suggests, since cervical cancer frequently affects relatively young women and is a major cause of death in developing countries.

State of the art in the field and identification of research questions. The greatest incidence of cervical cancer has been recorded in Africa, south-east Asia and Latin America, while in the industrialized countries its incidence is much lower, with standardized rate values of fewer than 15 cases in 100.000.

According to the estimated data provided by the IARC (International Agency for Research on Cancer) in 2000, the highest incidence of cervical cancer in Europe has been recorded in Romania.

2.2. General data on the epidemiology of cervical cancer

Cervical cancer (CC) is a primary public health issue worldwide, with a high incidence.

In 95% of cases one encounters epidermal carcinoma, while Aden carcinoma can only be found in 5% of cases.

Cervical cancer represents 44% of all female genital neoplasia, justifying the international efforts in the study of this malady.

2.3. Natural history of cervical cancer

The natural history of cervical cancer is based on the fact that lesions preceding the onset of the neoplastic disease can develop (but not necessarily) from a dysplastic lesion to in situ cancer and then to invasive neoplastic lesions. Cervical cancer is a malign tumor that develops from the usual cervical epithelium at the interference area between the exo-cervical pavement and cylindrical epithelia, from where it gradually extends on both surface and in depth, invading the endo-cervical neck and the nearby organs, producing metastases through the lymphatic system.

2.4. Risk factors and cervical cancer prognosis

The population with high risk of cervical cancer consists of persons infected with HPV and this constitutes the main risk factor in the apparition of CINs. The DNA of the HPV is detected in 95-99% of cases suffering from infiltration cancers and 90% of cases with severe lesions on the cervix.

The average period between a HSIL lesion and the onset of cancer is estimated at 10 years. Numerous cohort studies have evaluated the development risk of CINs associated with the detection of oncogenous HPVs.

Other risk factors: early start of one's sex life (before 17 years of age); multiple partners, promiscuity; numerous abortions; multiparity; precarious social, economic, and cultural levels; sexually-transmitted maladies; smoking; and immunosuppressive diseases. The risk of cervical cancer features from adolescence until ca. 50. This

suggests the possibility that hormones might be involved in carcinogenesis, though other explanations might apply as well. Among them, there is a possibility that oral birth-control pills might influence genital cancer.

Most epidemiological studies agree in considering that the age distribution of cervical cancer follows an upwards curve starting with the age group 20-29, with a peak in the decade 45-54 and then slowly decreases.

Certain studies indicate the fact that genetic modifications can appear much before histological ones; this might theoretically push the early diagnosis down to the chromosomal sub-cellular level. One of the latest achievements in the field consists of the identification of groups of high risk population; the term is significantly useful in the economical and efficient organization of cervical cancer prophylaxis, its tracking and early diagnosis. A higher frequency of cervical intra-epithelial neoplasia has been noted in women who had received immunosuppressive medication following kidney transplants.

Human Papyloma Virus type 6, 11, 16 and 18 is responsible for the onset of cervical cancer in 70% of the cases.

SPECIAL PART

PERSONAL CONTRIBUTIONS

Introduction

Cervical cancer is a highly frequent malignity; its annual incidence among 100.000 women varies.

In Romania, the incidence of cervical cancer had negative tendencies during the last years, both through the high incidence of the disease and the high frequency of advanced cases. This is mainly due to recent sanitary policies and the inefficiency of screening programs.

The diagnosis of cervical cancer, its staging, and post-therapy monitoring are mainly performed, at present, according to criteria established by the International Federation for Gynecology and Obstetrics (FIGO). The criteria FIGO employs are nevertheless limited, especially in relation to clinical examination. Imagistic staging is not recognized, and imagistic exploration still recommended consists of thoracic radiography, intravenous urography (UIV), and barium clysmata.

If clinical examination and staging can prove efficient for the early stages in a large number of cases, for advanced stages – with local invasions and secondary ganglionic determinations – clinical evaluation is in most cases inefficient, while the employment of sectional imagistic methods (US, CT, IRM, PET-CT) provides excellent data for evaluating the extension of the disease. Even though FIGO does not recognize imagistic staging, sectional imagistics is recently recommended in some cases.

An exact pre-therapy identification of the extension of the disease is essential for a correct therapeutic behavior. Therapeutic options depend on the stage of the disease.

Aim: The aim of all research in the field of oncology has been the improvement of diagnosis means on which future practical behavior depends.

In the case of cervical cancer in particular, establishing the exact stage of the disease plays an essential role after the confirmation of the diagnosis; the exact staging of the disease thus becomes essential. Practitioners still turn to staging according to clinical principles, trying to use numerous para-clinical investigations developed over the years (lymphography, echography, CT, IRM, and PET).

Despite the progress made, the staging of cervical cancer still involves several practical difficulties; staging tends to be of either too little or too much importance, both risky.

The actual tendency towards the correct staging of cervical cancer imposes the use of the most modern and viable methods and para-clinical investigations, particularly the CT, IRM, and PET-CT.

These methods have proven efficient, rendering an elevated degree of sensibility and specificity to the method.

Staging, established with the maximum precision possible, determines the establishment of treatment stages, treatment supervision, the prognosis of the disease in particular, and, not least, the diagnosis and supervision of post-surgery and post-radio-therapy complications. The present paper aims at performing a comparative study of the numerous imagistic investigations correlated to clinical examinations in order to establish the staging, with the maximum precision possible, on which short and long-term prognosis and treatment of these causes depend.

The present paper is a pioneering element in the national specialized bibliography on the topic.

This study will constitute an excellent behavior guide for practitioner doctors in the formulation of an imagistic pre- and post-therapy algorithm.

Source material and method: I performed a longitudinal retrospective study on a sample of 50 patients, clinically and imagistically investigated at the "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Oncological Institute in Cluj-Napoca between 01.06.2005 and 30.04.2009. 50 female patients diagnosed with cervical cancer (confirmed through histopathology) were selected. As source material I used their observation charts, extracting the clinical data and para-clinical investigations.

Inclusion criteria:

- patients aged between 18 and 79
- patients with histologically confirmed cervical carcinoma.

Exclusion criteria:

- patients older than 80
- patients with previous neoplastic diseases
- patients with synchronous neoplasia.

Clinical examinations, diagnostic biopsies, and staging have been preformed at the "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Oncological Institute in Cluj-Napoca (IOCN). A group of 8 patients were imagistically investigated (PET-CT) at the Pozitron Diagnosis Center in Oradea; the PET-CT exam observations were analyzed in comparison to the previously performed CT and IRM investigations.

The statistical analysis of the data was performed with the computer programs SPSS and Statistics under Windows.

Methods of descriptive and analytical statistics have been employed (histograms for the distribution of values, average +/- standard deviation, confidence

intervals, minimal/maximal values), frequencies and the Chi square test – bidirectional test.

Scientific research methodology: The following sequences (stages) were used in the semiologic analysis of cervical cancer lesions through IRM (or with the aid of IRM):

- **Identification and topography of the lesion:**

When lesions become visible, the signal appears as hyper-intensively moderate and more heterogeneous in T2 balance. In T1 balance, the lesion is iso-intense and grows moderately after injecting the gadolinium as compared to the neighboring stroma and miometer.

One must mention the endo- or exo-cervical location of the lesion.

- **Measuring and determining the tumoral volume:**

It has been proven that the following elements are determinant in cervical cancer patients: the tumor's volume, the degree of cervical or parametrial extension, and the histological type. The employment of endo-vaginal antennas allowed for a precise identification of the tumor's volume; it has been suggested that a volume of 13 square centimeters is the limit at which survival to 3 years is considered to be of 100%.

- **Invasion of the parameters:**

This is a very important step in the IRM examination of cervical cancer, by following the fiber ring that is hypo-intense. If the ring is integral around the lesion, one can state there is no stroma invasion (FIGO1B).

The focal effraction of the fiber ring with a direct extension of the tumor is a sign of invasion of parameters (FIGO2B). The intravenous injection of gadolinium allows one to identify the anatomical proportion between healthy tissue and the tumor and to visualize the areas of tumoral necrosis (if such be the case).

When the tumor includes the entire thickness of the stroma, one can observe in 73% of the cases that the parameters are caught up.

- **Invasion of the vagina:**

A direct extension from the tumor to the vagina walls or the partial obliteration of the vaginal fornex can be determined. It is important that one determines the staging of the invaded area (upper third or two lower thirds).

- **Invasion of the bladder:**

This is confirmed if in T2 the tumor's hyper-intense signal is replaced by the hypo-intense signal of the bladder wall and then by the erasing of the fat plane that separates the cervix from the bladder. It is important one make the difference between the affected entire bladder wall and the limited affect of the muscles alone (in the latter case radiotherapy can be performed).

- **Rectal infiltration:**

Rectal infiltration is confirmed if in T2 the hyper-intense signal of the tumor replaces the hypo-intense signal of the rectal wall and after the erasing of the fat plane that separates the cervix from the rectum. Injecting a contrast substance contributes to a better visualized image.

- **Invasion of the urethras:**

The invasion of the urethras is confirmed by the direct extension of the tumor or by it compressing the urethras.

Urological sequences in T2 allow one to visualize an overview image of the

dilated urethra and prove, with all certainty, the location of the obstruction.

- **Invasion of the pelvic wall:**

The invasion of the pelvic wall is defined by the presence of the tumor less than 3 mm. away from the wall. The latter in fact consists of the Levator ani, inner obturator muscles, and the piriformis. Direct invasion is defined by the disappearance of the para-muscular plane, the presence of a T2 signal in the muscles or the intensification after gadolinium was injected inside the muscle in direct continuation of the tumor.

- **Lymphatic invasion:**

The diagnosis of pelvic or abdominal adenopathy is based on the following criteria: oval-shaped ganglia with large axes of over 1 cm. or round-shaped ganglia with diameters exceeding 8 mm. From a morphological perspective, the following signs are searched for:

- Irregular contour of the ganglia
- Slightly fat peri-ganglionic composition
- More or less extended necrosis plaques
- Heterogeneous aspect of the ganglia.

The following ganglionic areas are to be thoroughly inspected: inguinal, parametrial, common iliacs, inner iliacs, external, obturators, presacral, lombo-aortic, and the iliac fork until above the renal vein.

The study of the ganglia is certainly a main stage in the examination survey.

Evaluation of the primary tumour: The following CT and IRM criteria have been employed in the identification of tumors limited to the cervix:

- a clear delimitation of the tumoral process
- the absence of tumoral mass in the parametrial cavity
- the absence of parametrial densification
- the conservation of peri-uterine lipomatous tissue.

Vick's CT and IRM criteria have been used in the definition of the parametrial invasion:

- the irregularity or imprecise lateral delimitation of the cervix
- the infiltration of the parametrial tissue
- the obliteration of the peri-uterine fat
- the presence of an eccentric tissular mass.

The employed CT criteria for bladder or rectal invasion were:

- the focal absence of the lipomatose peri-bladder or peri-rectal plane
- the presence of an endo-luminal tumoral mass, in continuity with the primary tumor on the cervix.

I was also looking for the nodular aspect of the rectal and bladder wall and demonstrating a fistular trajectory.

Evaluating ganglia stations: The imagistic criteria (CT and IRM) for the definition of tumoral adenopathy were the following:

- dimension: ganglia measuring over 5 mm. in the pelvic groups and over 10 mm. in the abdominal groups
- structure: central focal hypo-density (T2 hyper-signal at the IRM), caused by ganglia necrosis was considered a certain criterion of tumoral invasion independent of the ganglion's size.

Evaluation of treatment response: Post-therapy imagistic evaluation was performed in order to determine the degree patients responded to treatments and to

detect tumoral relapse.

Results: As for the age of patients in the lot of 50 who benefited from imagistic evaluation, IRM, and CT, the following aspects have been noted:

- age average was between 48 and 12, 95% IC:45-52;
- age median was of 49 years;
- age mode was of 58 years;
- the patients' age was in the interval between the minimum value of 18 and the maximum value of 79;
- age value distribution was uniform.

Due to the small number of AVAILABLE (8) cases with CET-PT, I was not given the opportunity to perform a statistical analysis of the results and compare them with those obtained through IRM or CT investigations.

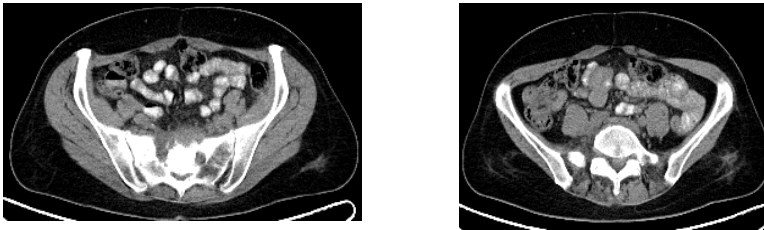


Figure 44: IRM - axial sections in T1 and T2 pondering, stressing a pre-sacral tumoral relapse and lombo-aortic and common iliac adenopathys.

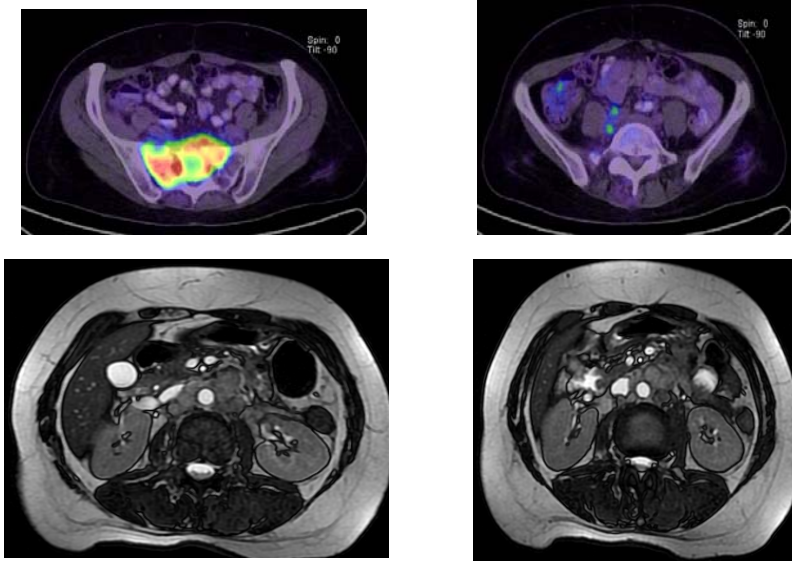


Figure 45: PET - CT - axial sections stressing the pre-sacral tumoral mass (the tumoral relapse) and common right iliac tumoral adenopathys.

Age

Stage conclusions:

6. As for the correlation between age and the incidence of cervical cancer, one can observe the intervention of the hormonal factor and of the involution and senescence of the genital organs.
7. Sexual life plays a major role in the onset of cervical cancer: the start of sex life and sexual contacts with multiple partners.
8. A tumultuous and unprotected sex life often exposes young women to dangerous infections and foremost, to the HIV infection.
9. The number of births, abortions, and faulty obstetrical assistance also play important roles in the onset of cervical cancer.
10. Cervical cancer prophylaxis through the intensification of screening plays a primary role in the maximum reduction of the incidence of this disease.

Environment

Stage conclusions:

3. As for the role of the environment in the apparition of cervical cancer, one can establish a correlation with factors envisaging hygiene conditions, the role of parturition, and of sexual practices.
4. The higher incidence of cervical cancer cases in the urban milieu can be explained by an obvious movement of the young, fertile population from the rural milieu to the urban one.

Education level

Stage conclusions:

4. The increased frequency of cervical cancer among persons with primary and high-school education indicates lacunas in the level of medical education.
5. This aspect stresses the educational and social role of the family in increasing the level of sanitary education among the young.
6. One can note obvious prophylactic deficiencies in the early diagnosis of cervical cancer; a mandatory cytological and virus examinations might be useful in the future.

Histopatological forms

Stage conclusions:

4. From the point of view of histopatological forms, the proportion is represented by the existence of carcinoma with squamose cells in 72% of the cases.
5. The presence of Aden carcinoma was diagnosed in a smaller number of patients, i.e. 8 (representing 16% of the cases).
6. As for the distribution of cases with clinical staging versus RMN staging, one notes the clear advantage of the RMN exam in the precise staging of cervical cancer.

Lombo-aortic adenopathys

Stage conclusions:

3. One can decide upon a diagnosis of pelvine or lombo-aortic adenopatys when: an oval-shaped ganglion measures $\geq 10\text{mm}$ in diameter or a round-shaped ganglion measures $\geq 8\text{mm}$ in diameter.
4. In the practical study for comparing the results of the evaluation and the stressing of lombo-aortic adenopathys, one notes a statistical significance of the IRM as compared to clinical evaluation and CT.

Invasion of the parameters

Stage conclusions:

5. The IB stage is confirmed when the tumor is completely surrounded by the intermediary fiber vault (hypo-intense in TII pondering) and more estimated in a transversal axial plane. The predictive value of this sign for the invasion of the parameter is of 95%.
6. Stage IIB is certain if the tumoral signal is visualized directly on the parameters. Stage IIB can be identified if the cervical stroma is caught-up behind the fiber vault with no macroscopic sign of the invasion of the parameter.
7. The parametrial invasion is all the more likely in the case of full thickness stromal invasion and if the tumor is larger: full thickness stromal invasion measuring more than 1 cm. in diameter indicates a 90% possible parametrial invasion.
8. A diagnosis of vaginal or rectal invasion is positive when:

PET-CT

Stage conclusions:

7. The early diagnosis of malign tumors (tumoral tissue with active metabolism) is based on the recognition of malign deformations through the accented metabolism when no morphological modification is still visible or it does not raise any suspicion. This makes it a unique imagistic method in early diagnosis. Due to the increased sensibility of the method, one can also identify 3 mm. tumoral centers that cannot be diagnosed through any other imagistic method.
8. The identification of a tumor's exact dimensions and the establishing of chemotherapeutical conduct, limiting surgical interventions, evaluating the target volume of radiotherapy.
9. The non-invasive estimation of the tumor's malignity. The PET technique, with the employment of FDG, is capable of indicating, in vivo, the malignity degree of tumors, since tumors with a high degree of malignity have a more intense glycolysis. The intensity of the glycolysis depends on blood irrigation (oxygen of the tumoral tissue). Tumors with a higher degree of malignity show areas of anaerobe decomposing of the glucose.
10. Establishing the biopsy area. The PET-CT examination can be useful in cases with non-homogenous lesions, when this method indicates the area with the most active metabolism (for ex. Brain tumors, lymphoma).

11. Restaging the efficacy of applied oncological therapies. The PET-CT diagnosis allows one to measure the efficiency of oncological treatments since the metabolism of the tumoral tissue that reacts well to the treatment decreases more than that of non-reactive tissue or those with partially preserved reaction. On the basis of this response, useless therapy can be set aside and a more efficient alternative can be selected. After the treatment is completed, one checks for the presence of still viable tumoral tissue in the organism. In oncological therapy, in possession of very efficient chemo- and radiotherapy, minimizing the installment of late induced secondary effects is an increasingly significant issue, in order to maintain a patient's highest possible life quality.
12. The confirmation or exclusion of relapses is one of PET-CT diagnosis' strongest points, since it is the case with patients previously treated who show anatomical changes (scars, deformities) after applied therapies (interventions, chemo- and radiotherapy) that make traditional imagistic diagnoses less exact. The PET-CT can recognize with precision tumoral relapses or their absence.

Final conclusions

11. Sexual life plays a major role in the onset of cervical cancer: the beginning of one's sex life and sexual contact with multiple partners.
12. A tumultuous and unprotected sex life more frequently exposes young women to dangerous infections, HIV in particular.
13. The higher incidence of cervical cancer cases in the urban milieu is explained by an obvious movement of the young, fertile population from the rural milieu to the urban one.
14. One can obviously note the prophylaxis deficiencies in the early detection of cervical cancer; mandatory cytological and virus examinations will be useful in the future.
15. The presence of Aden carcinoma was diagnosed in the case of a smaller number of cases, i.e. 8 patients (representing 16% of the cases).
16. As for the distribution of cases with clinical staging vs. those with RMN staging, one can observe the clear advantage of the RMN examination in an accurate staging of cervical cancer.
17. IRM shows statistical significance in comparison to clinical evaluation and the CT in the applied study for comparing the results obtained through evaluation and stressing lombo-aortic adenopathys.
18. The IB stage is confirmed when the tumor is completely surrounded by the intermediate fiber vault (hypo-intense in TII pondering) and more estimated in transversal axial plane. The predictive value of this sign in the invasion of the parament is of 95%.
19. Stage IIB is certain if the tumoral signal is visualized directly on the parameters. Stage IIB can be identified if cervical stroma is caught-up behind the fiber vault with no macroscopic sign of the invasion of the parameter.
20. Restaging the efficacy of applied oncological therapies. The PET-CT diagnosis allows one to measure the efficiency of oncological treatments

since the metabolism of the tumoral tissue that reacts well to the treatment decreases more than that of non-reactive tissue or of those with partially preserved reaction. On the basis of this response, useless therapy can be set aside and a more efficient alternative can be selected. After the treatment is completed, one checks for the presence of still viable tumoral tissue in the organism. In oncological therapy, in possession of very efficient chemo- and radiotherapy, minimizing the installment of late induced secondary effects is an increasingly significant issue, in order to maintain a patient's highest possible life quality.

CURRICULUM VITAE

NAME

Viorica VARODI

PARENTS

Father's name: Gheorghe ȚĂBĂRNĂ

Mother's name: Raisa ȚĂBĂRNĂ

MARITAL STATUS: married

CHILDREN: 2

WORK ADDRESS

Obstetrics-Gynecology Hospital / Health Care Maternity Hospital
Ravensburg street 1-3
440192, Satu-Mare, România
Tel. 0261 727050

HOME ADDRESS

Traian Vuia street 1
440033 Satu-Mare, România

DATE AND PLACE OF BIRTH

12 Aprilie 1974, Chișinău, Republic of Moldavia

NATIONALITY: romanian

MOTHER TONGUE: romanian

FOREIGN LANGUAGES

- Russian (reading, writing, speaking – experienced level)
- French (reading, writing, speaking – experienced level)
- English (reading, writing, speaking – intermediate level)

EDUCATION

- Class of 1991, "Mihai Eminescu" High school, Chișinău, Republic of Moldavia
- Class of 1997, Faculty of Medicine, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca

DEGREES AND CERTIFICATES

1991: baccalaureate degree

1997: undergraduate degree in medicine

2004: certificate of specialist doctor in obstetrics and gynecology

2005: competence in obstetrical and gynecological ultrasonography

2010: obstetrics-gynaecology primary physician

2011: certificate of complementary studies in colposcopy

CURRENT POSITION

2004 – the present: doctoral students, Faculty of Medicine, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

2005 – the present: obstetrics-gynaecology primary physician, obstetrics and gynaecology watch, specialty interventions: caesarean operations, hysterectomy, birth assistance, obstetrics and gynaecology ultrasound scans; laparoscopic surgery; colposcopy examinations. Obstetrics-Gynecology Hospital / Health Care Maternity Hospital, Satu-Mare, Romania.

WORK EXPERIENCE

- 1999-2004: residency, obstetrics and gynecology at Gynecological (II) Hospital, Cluj-Napoca, Romania
- 2005-2010: obstetrics-gynaecology primary physician at Obstetrics-Gynecology Hospital / Health Care Maternity Hospital , Satu-Mare, Romania

POSTGRADUATE COURSES

- 1998: Course in Laparoscopic Surgery, 3rd Surgical Clinic, Cluj-Napoca, Romania
- 2005: Beginning of PhD studies - PhD candidate; Subject: "Comparative Paraclinic Studies in the Screening/ Diagnosing and Treatment of Uterine Cervix Diseases"
"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
- 2005: Obstetrics and gynaecology scan competence
Ministry of Health – Romania – Center for the Postgraduate Training of Medical Doctors, Pharmacists, Other Higher Education Staff and Nurses
- 2006: European School „Ian Donalds” fetal ultrasonography 3D-4D
Budapest, Hungary
- 2007: Course „Ultrasonography 3D/4D versus ultrasonography 2D”
"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
- 2010: European School of Oncology Surgery for Eastern European Countries
Ministry of Health
Chișinău, Republic of Moldavia
- 2011: IAN DONALDS European School of Perinatology, 3rd edition,
Bucharest, Romania
- 2011: Course „Inbuilt colposcopy, news reel in gynaecological oncology screening”
University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa”, Iași
- 2011: Certificate of complementary study in colposcopy
Ministry of Health – Romania – Center for the Postgraduate Training of Medical Doctors, Pharmacists, Other Higher Education Staff and Nurses
- 2011: Course in Laparoscopic Surgery, 3rd Surgical Clinic, second part
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca, Romania

NATIONAL AND INTERNATIONAL CONFERENCES AND CONGRESSES ATTENDED

- 2002: Cluj Oncological Days
Cluj-Napoca, Romania
- 2004: Conference of gynaecological urology
Poiana Brașov, Romania

- 2005: The 5-th Congress of surgical ambulatory ; limphology.
Timișoara, Romania
- 2005: Regional consensus Conference in the Cytological Diagnosis and
Gynaecological Oncology Treatment of Early Uterine Cervix
Lesions
Cluj-Napoca, Romania
- 2007: The second Congress of radiodiagnostics medical imaging
Chișinău, Republic of Moldavia
- 2008: Congress of gynaecological endocrinology
Venice, Italy
- 2009: The Days of the “Prof. Dr. I. Chiricuță” Institute of Oncology, Cluj-
Napoca
80 Years of Fighting Cancer
Cluj-Napoca, Romania
- 2009: 1st International Symposium of Oncologic Imaging Focusing on
PET/CT
Oradea (Băile Felix), Romania
- 2011: The 4-th Congress of the South East European Society of Perinatal
Medicine
Bucharest, Romania
- 2011: The Days of urology in Satu-Mare
Satu-Mare, Romania

MEMBER OF

The Romanian Society of Obstetrics and Gynaecology
The European Society of Gynaecological Oncology

SCIENTIFIC ACTIVITY

extenso (prim author)

1. Viorica Varodi. Evaluarea diagnostică preoperatorie a cancerului de col uterin. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2006; 3(7): 278-287.
2. Viorica Varodi. Les tumeurs de l'utérus sous l'aspecte de l'IRM. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2007; 5(14): 291-294.
3. Viorica Varodi. Intérêt du staging IRM du cancer du col uterine. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2007; 5(14): 283-286.
4. Viorica Varodi, Natalia Rotaru. Diagnosticul imagistic complex al cancerului de col uterin. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2008; 2(16): 187-195.
5. Viorica Varodi, Natalia Rotaru. Evaluarea stării ganglionilor limfatici prin IRM în cancerul de col uterin. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale) 2008; 5(19): 159-162.

6. Viorica Varodi, L. Iațco. Rata nașterii prin operație cezariană și factorii care o influențează. Buletinul Societății Oncologice din Republica Moldova 2011: 25-32.

[extenso \(co author\)](#)

1. L. Iațco, N. Arapu, Viorica Varodi. Managementul parturientelor din grup de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt. Buletinul Societății Oncologice din Republica Moldova, 2011: 33-39.

[abstract /oral presentation \(prim author\)](#)

1. Viorica Varodi, R. Rotaru. Elaborare de algoritm imagistic în aprecierea stadializării cancerului de col uterin. Zilele Oncologiei Ieșene, volum de rezumate, 22-25 noiembrie 2011, pg: 163-164.
2. Viorica Varodi, R. Rotaru. Studii comparative ale metodelor imagistice și stadializarea cancerului de col uterin. Zilele Oncologiei Ieșene, volum de rezumate, 22-25 noiembrie 2011, pg: 165-166.

[abstract /oral presentation \(co author\)](#)

1. S. Ungureanu, Viorica Varodi. Importanța vaccinării ca metodă de profilaxie în cancerul de col uterin. Masă rotundă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Republica Moldova, volum de rezumate, 22-25 noiembrie 2011, pg: 8-15.