

CANCERUL OVARIAN



INCIDENȚĂ:

cea mai mare-

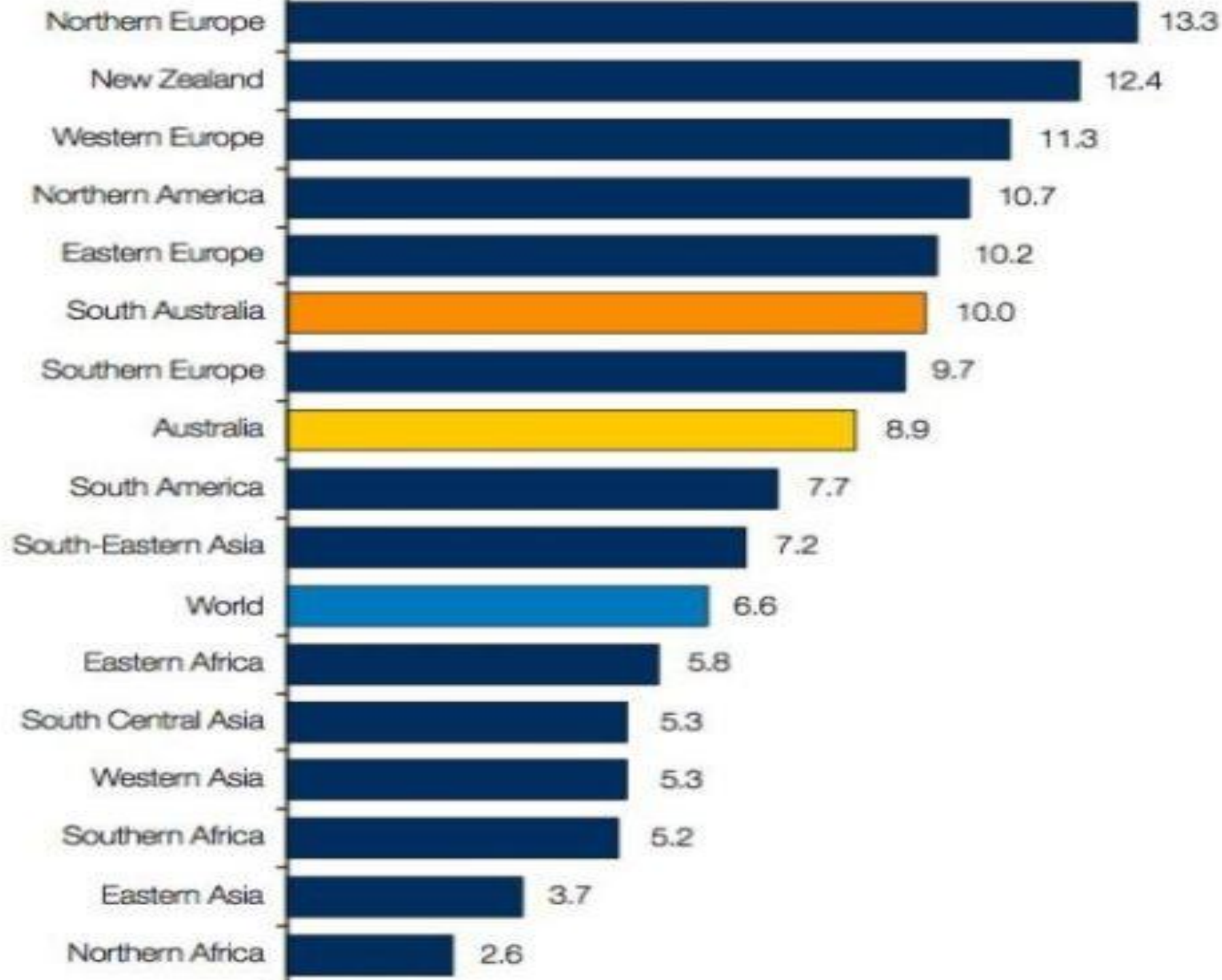
in tarile dezvoltate economic

exceptie: Japonia

Uniunea Europeană

rata incidenței :17/100000

***-in ultimii ani -a crescut incidenta
cc. ovarian epitelial la varste
tinere***



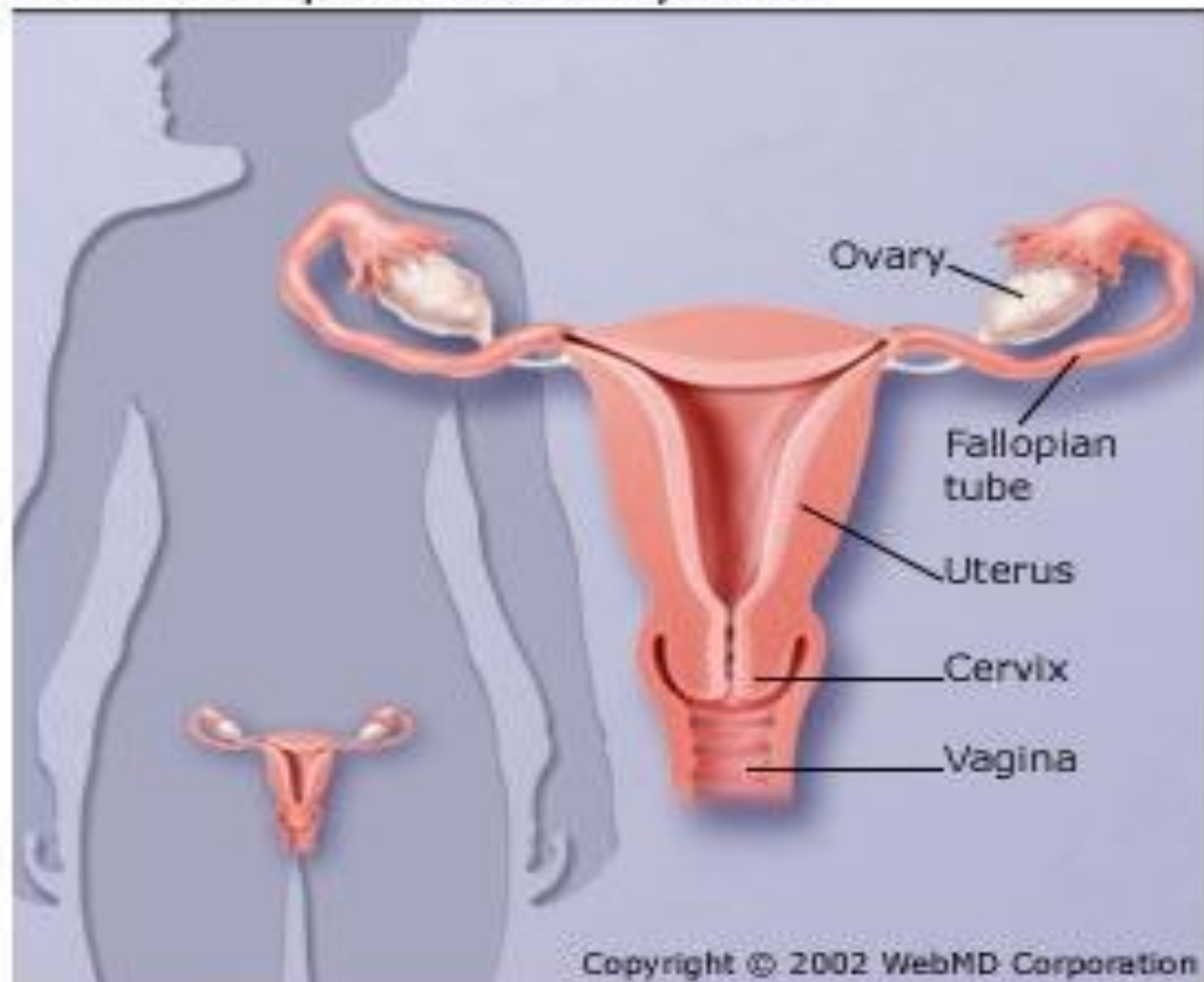


Ovary

CANCERUL OVARIAN

- ❖ *Peste $\frac{1}{2}$ din decesele datorate cc.ovarian – la femeile intre 55-74 ani*
- ❖ *Un sfert din decesele datorate cc.ovarian – la femeile intre 35-54 ani*

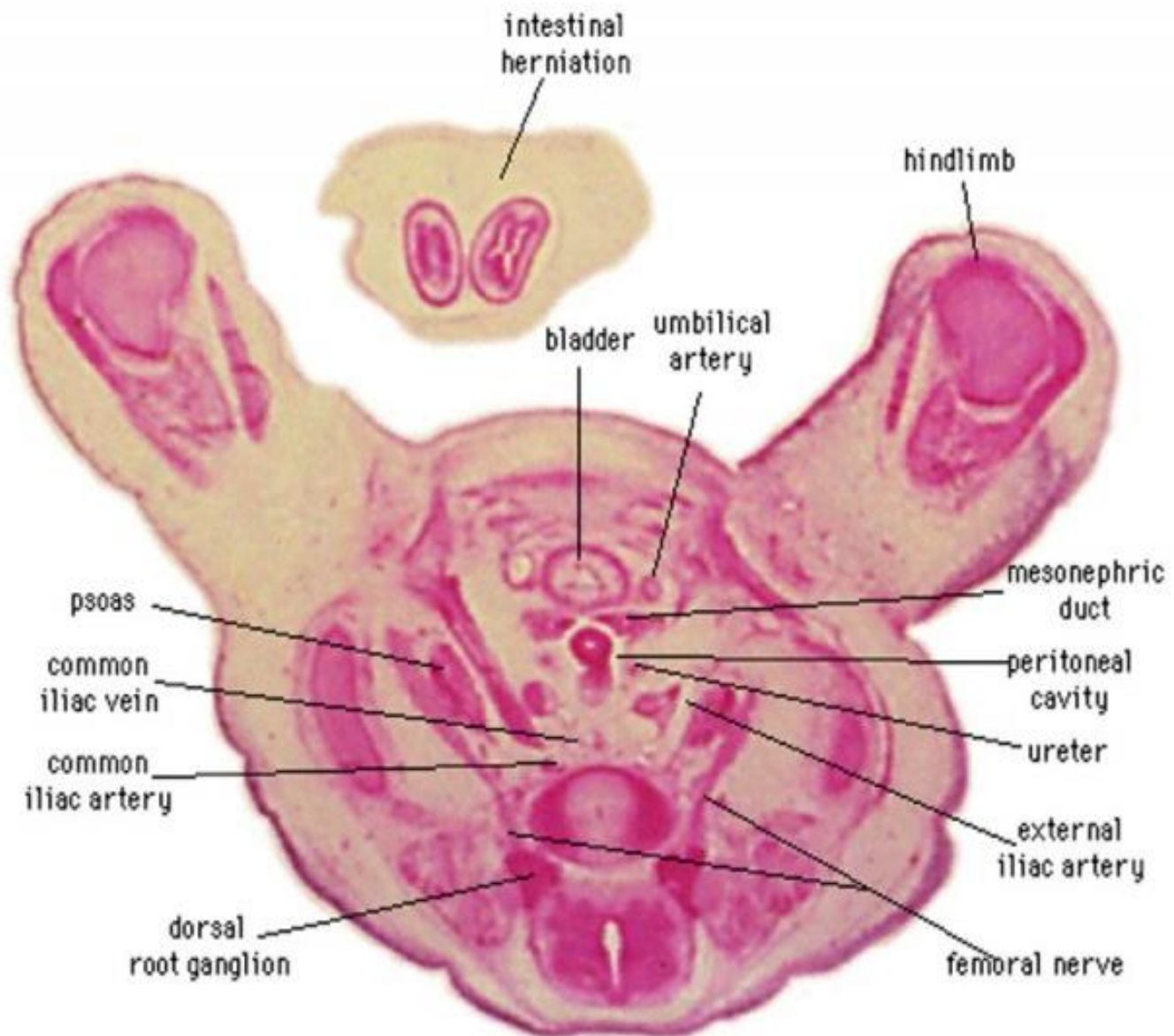
Female Reproductive System



EMBRIOGENEZA

Ovarul ia nastere din creasta genitala, o proeminenta in cavitatea celomica acoperita initial de epiteliul celomic (peritoneul primordial) care devine ulterior epiteliu germinativ si ,mai tarziu epiteliul de invelis al ovarului si care patrunde in mezenchimul subiacent sub forma de invaginatii ce vor deveni cordoane sexuale

EMBRIOGENEZA

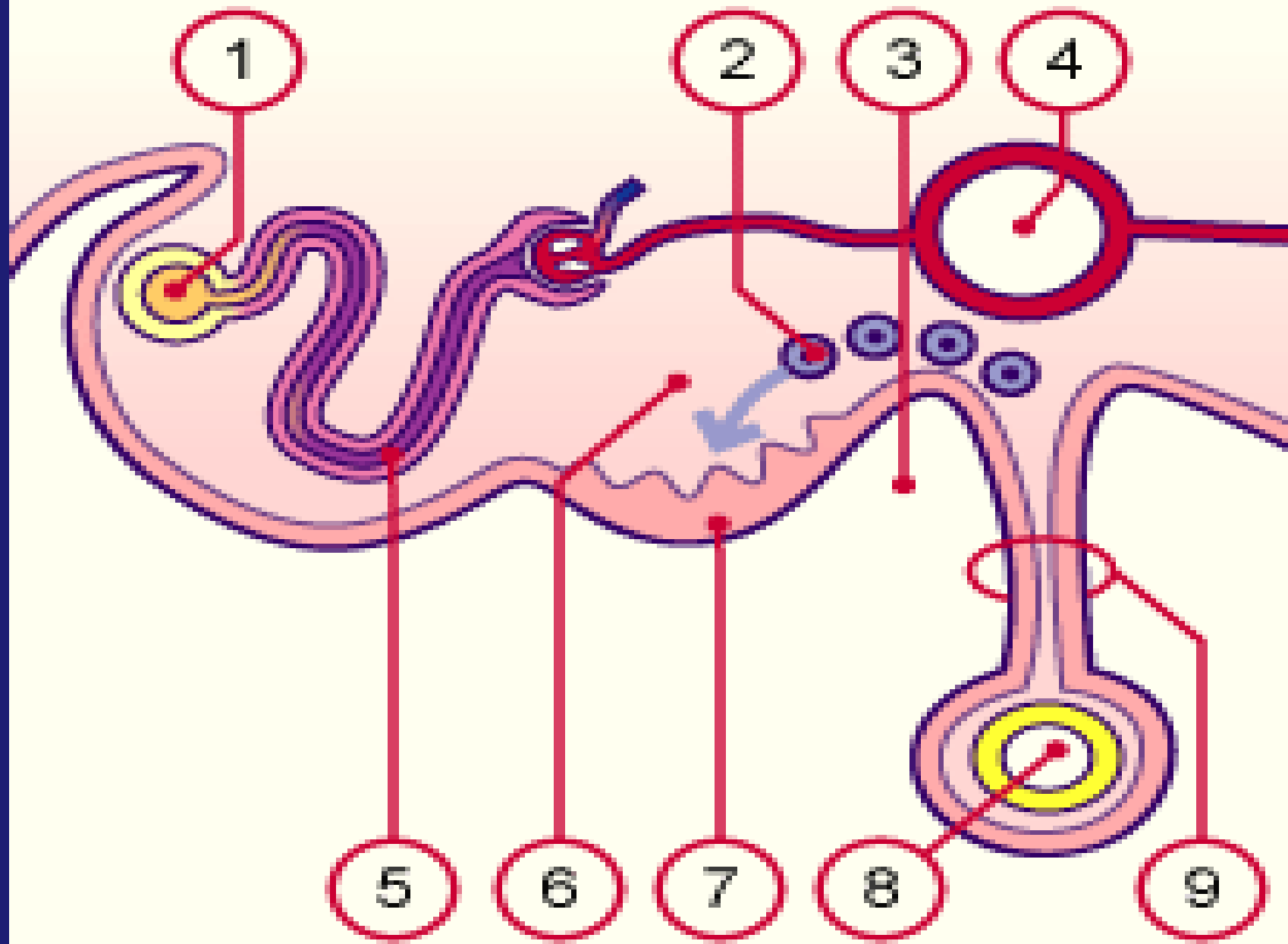


CAVITATEA CELOMICA

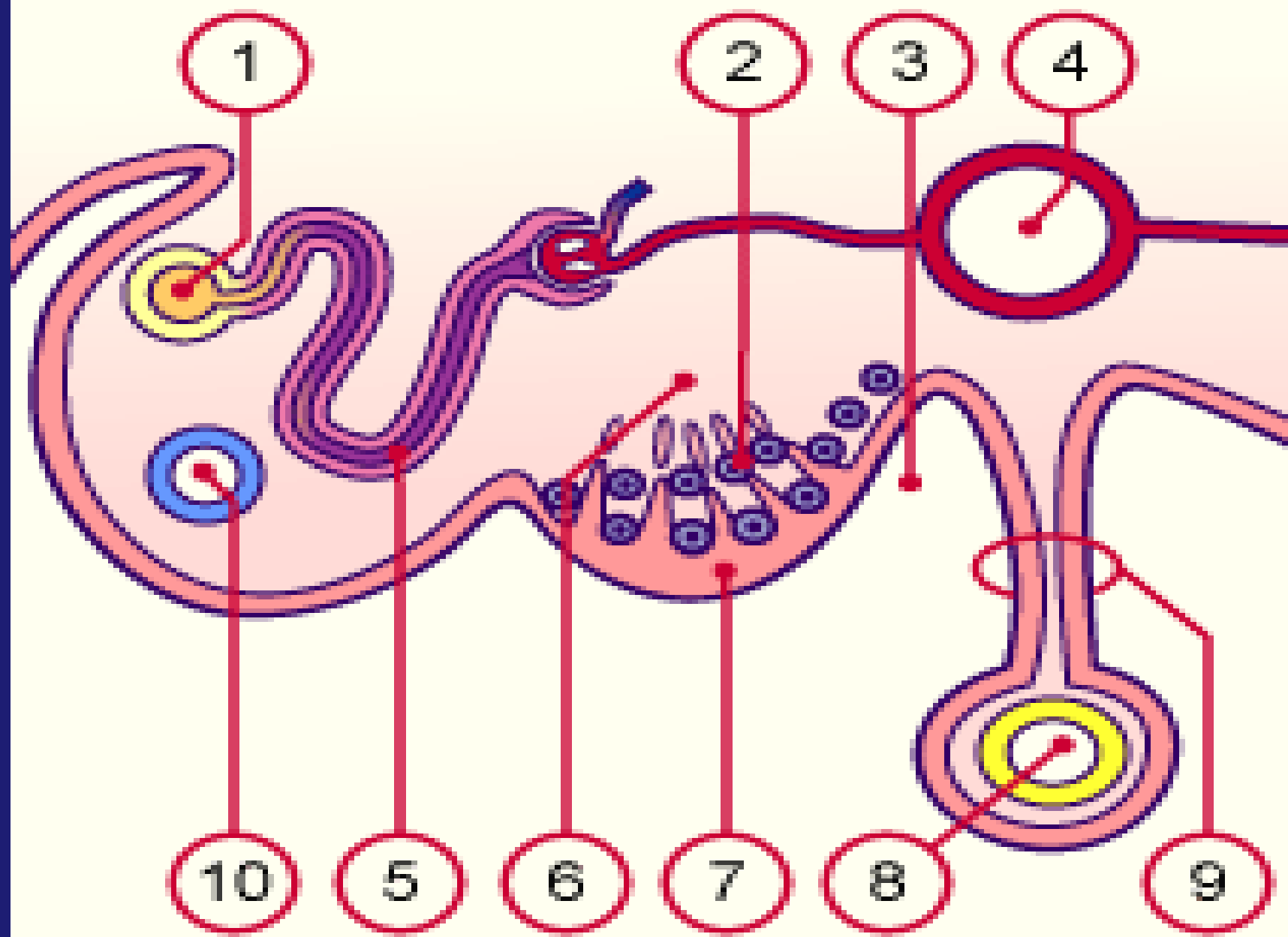


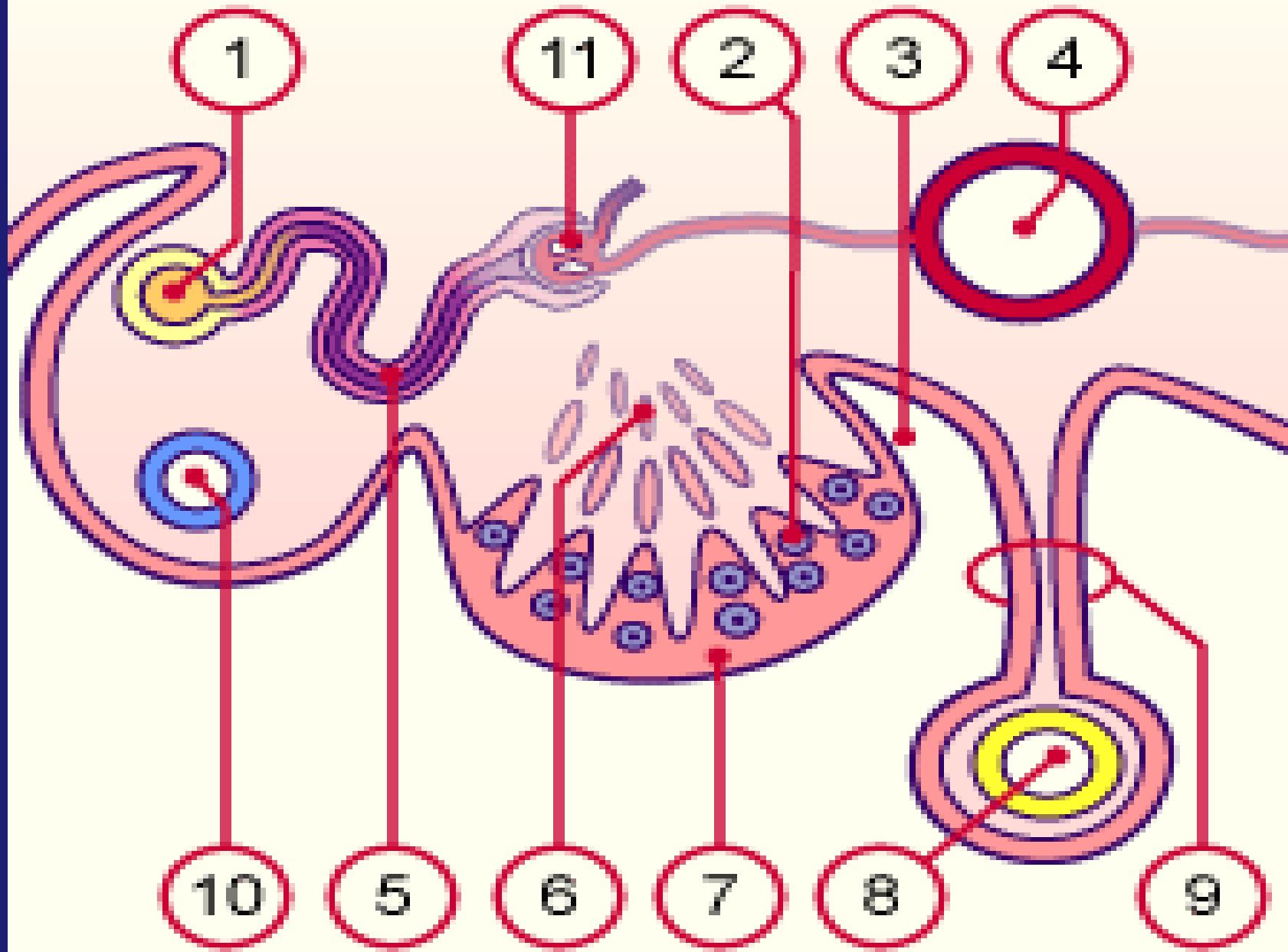
© U of M 2005 (J. France)

14 - 33



17 - 41

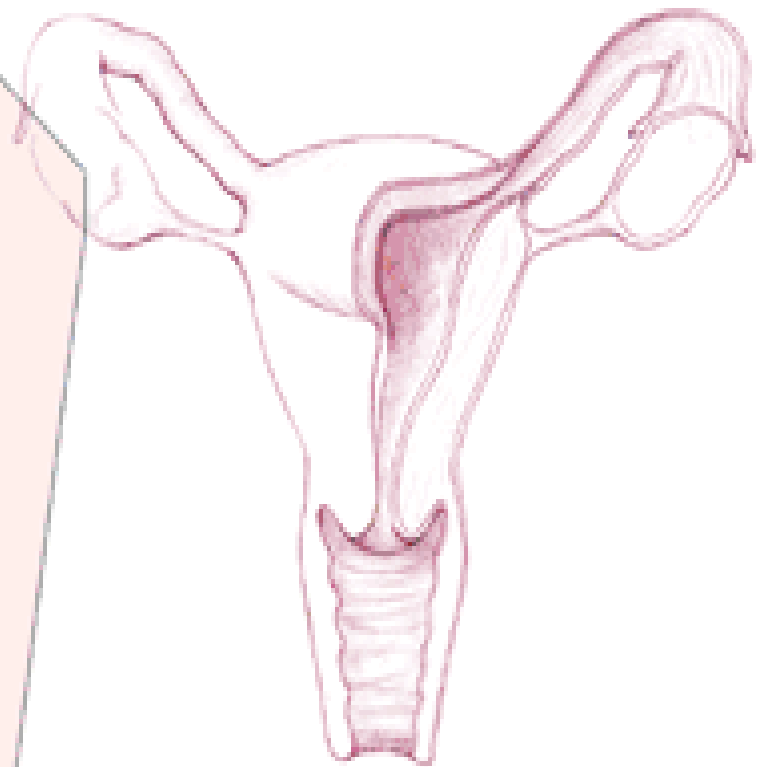
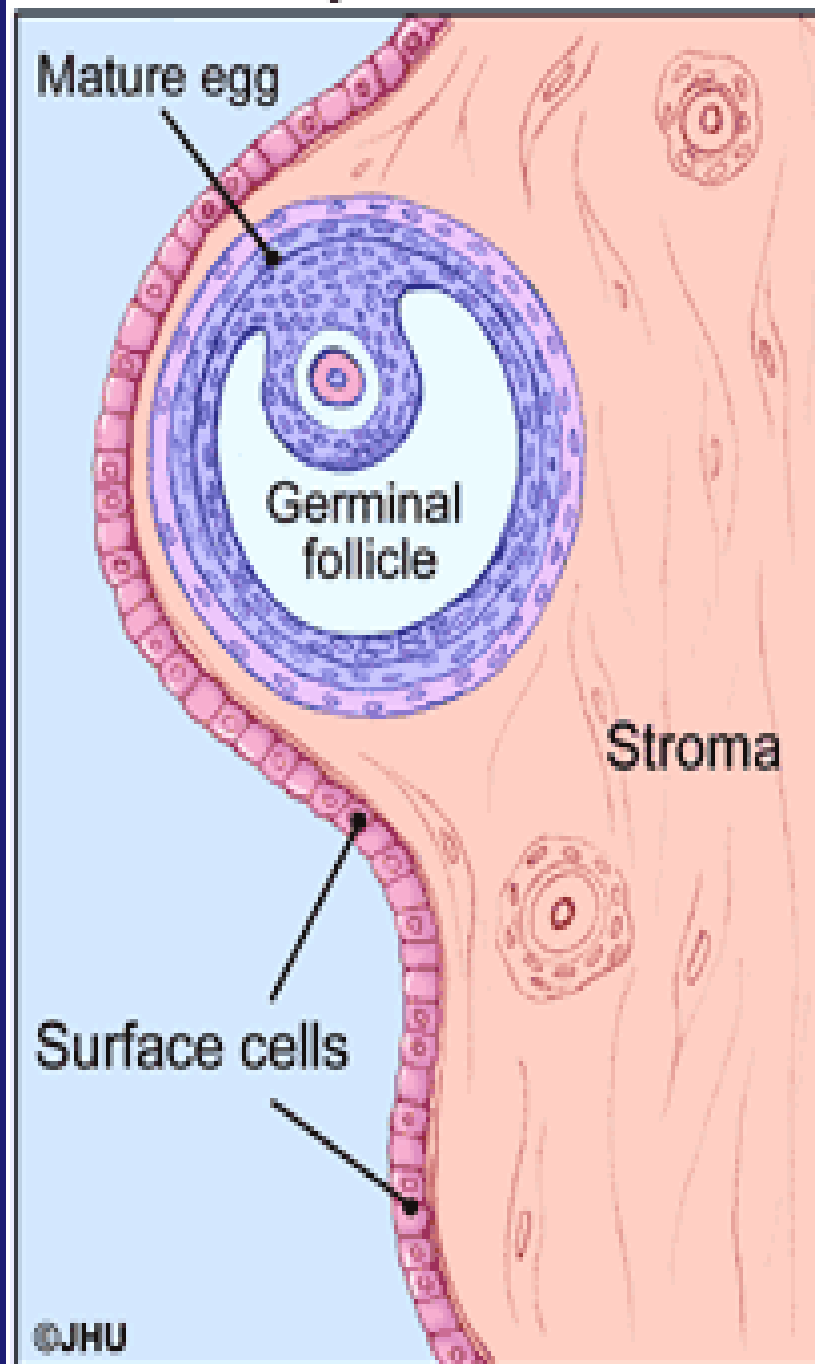




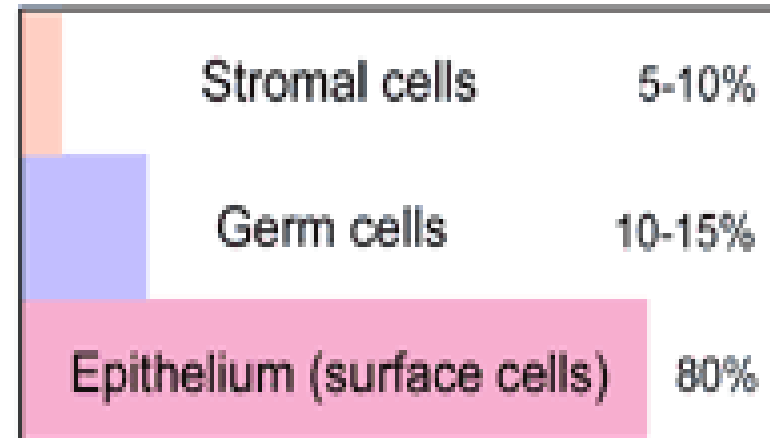
HISTOGENEZA

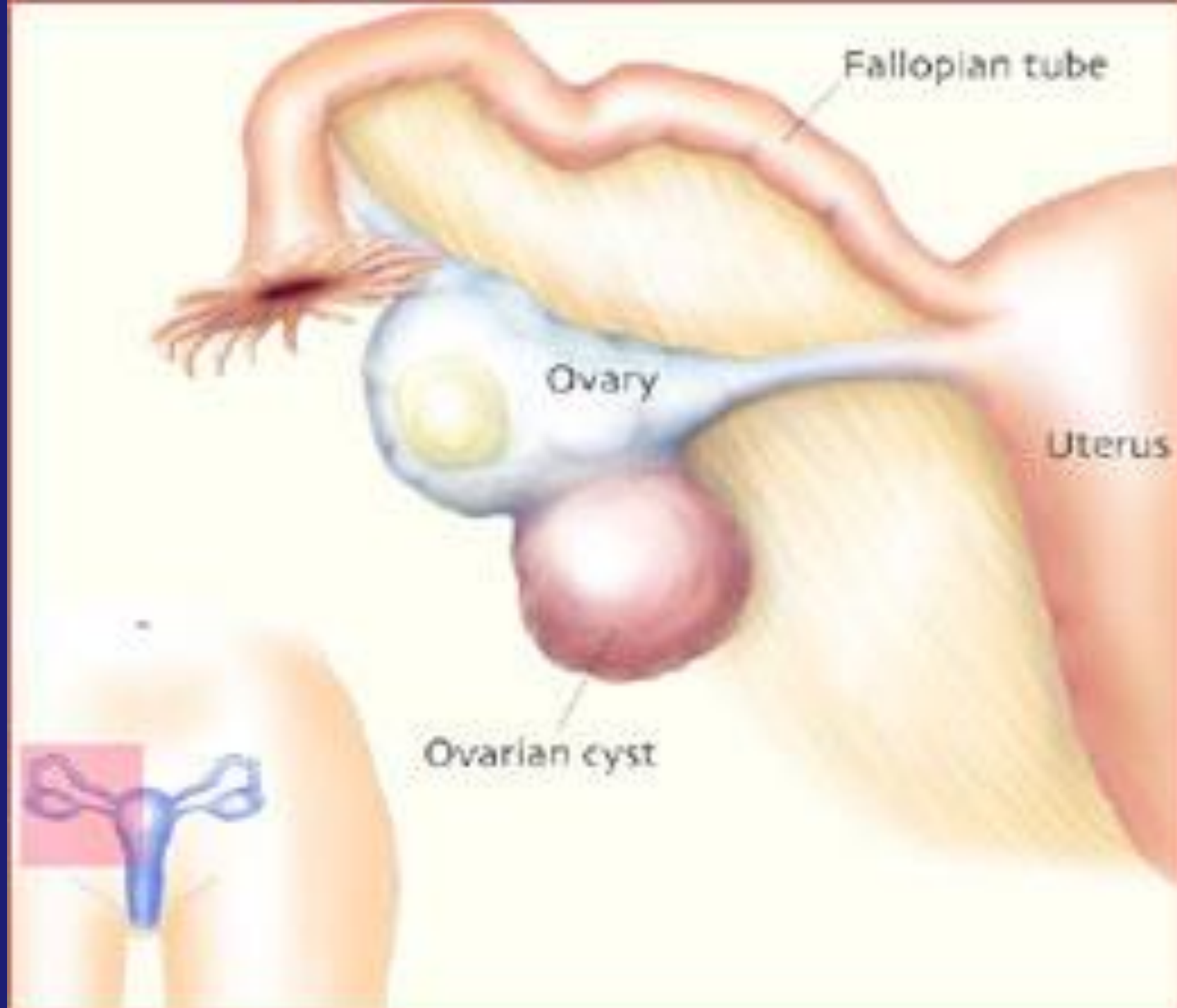
Ovarul, prin particularitatile sale ontogenetice complexe, contine in structura sa o multitudine de elemente ,de provenienta foarte diferita ,unele cu potential ridicat de malignizare.

Normal Ovary



Origin of three ovarian cancer types





Tumorile ovariene

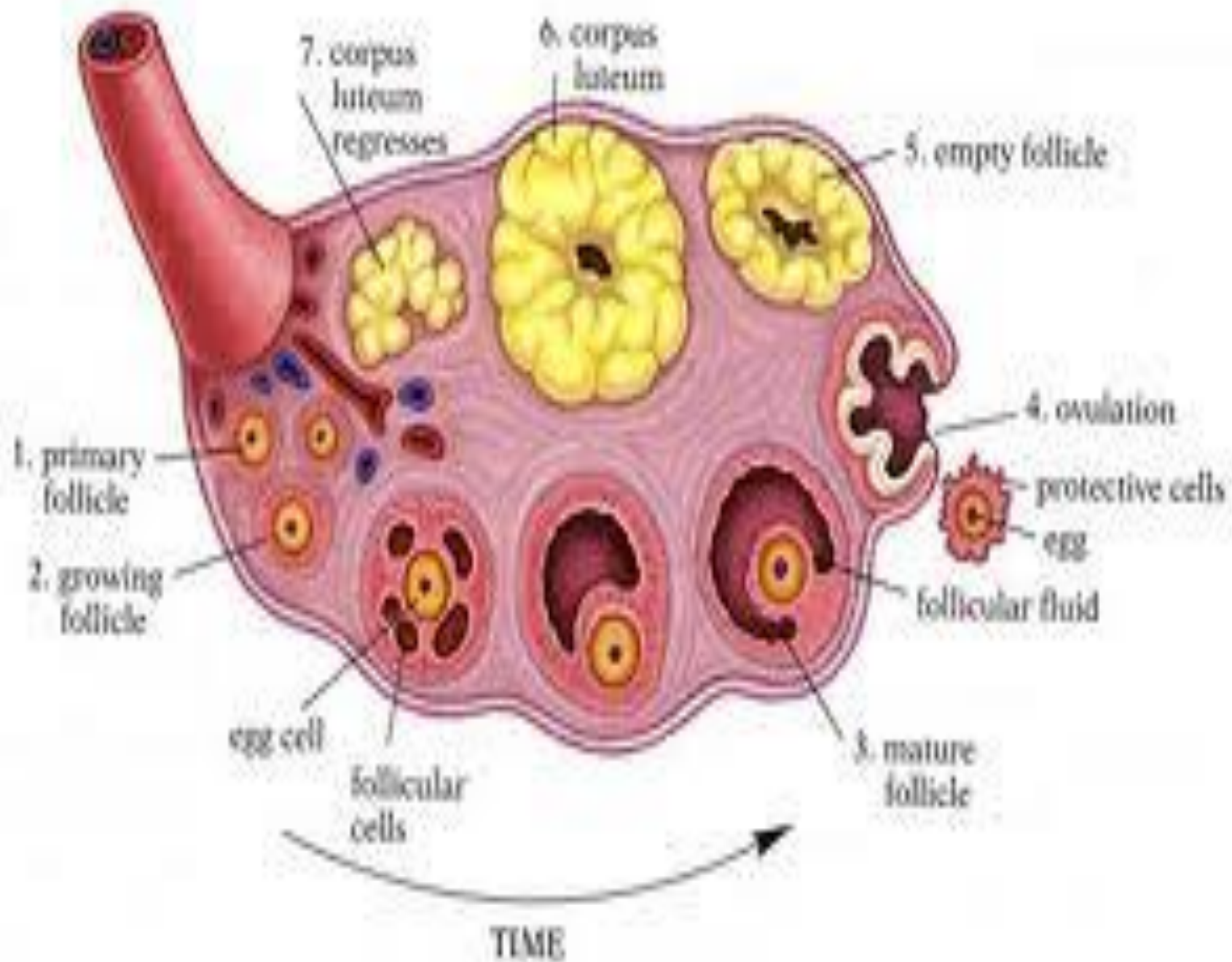
prezinta o mare varietate histologica datorata :

- ***-embriogenezei foarte complexe a ovarului ;***
- ***-marii plasticitatii a organului cu numeroase remanieri morfologice si functionale***

HISTOGENEZA

*Tumorile ovariene se pot dezvolta
din **orice celula componenta**
a structurilor histologice
ovariene sau din celulele
precursoare ale acestora.*

*-68 tipuri distincte de tumori
ovariene (**conform clasificarii OMS**);*

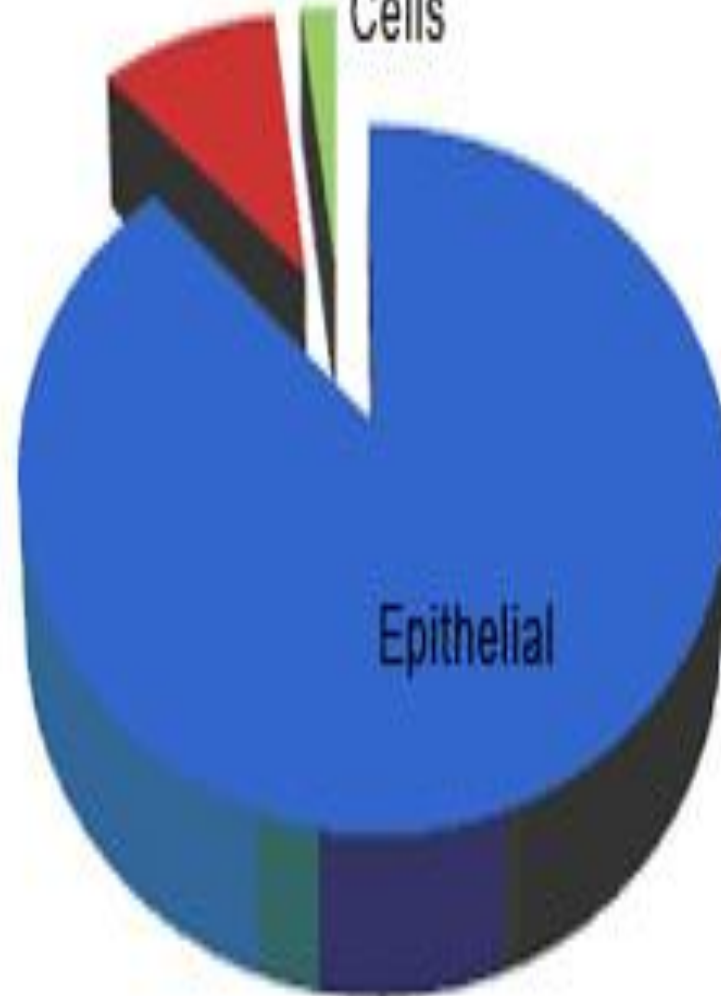


CLASIFICAREA TUMORILOR OVARIENE

- **-EPITELIALE**
- **-MEZENCHIMALE SI ALE
CORDOANELOR SEXUALE**
- **-EMBRIONARE-CU CELULE
GERMINALE**

Germ Cells

Cord-Stromal
Cells



Epithelial

TUMORI EPITELIALE

T.benigne - T. borderline -T. maligne

-TUMORILE MALIGNNE EPITELIALE:

-Chistadenocarcinom

-seros,

-mucinos ,

-endometroid

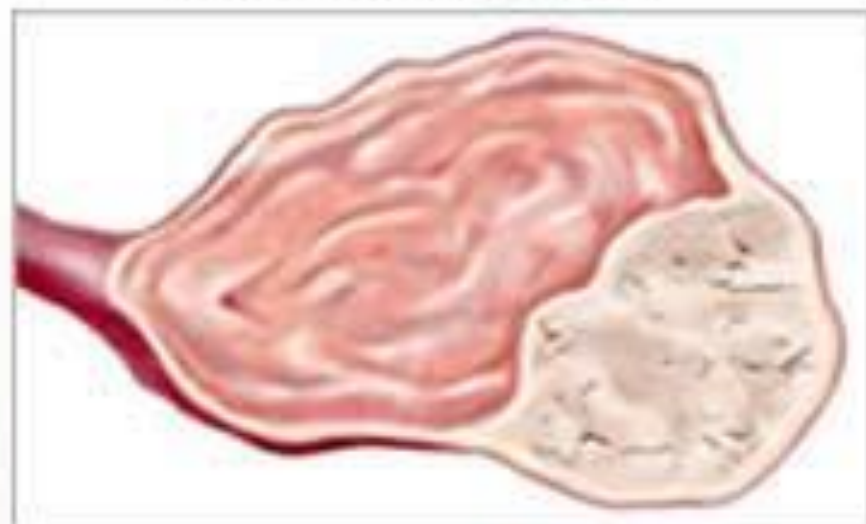
-cu celule clare ,

-mixt

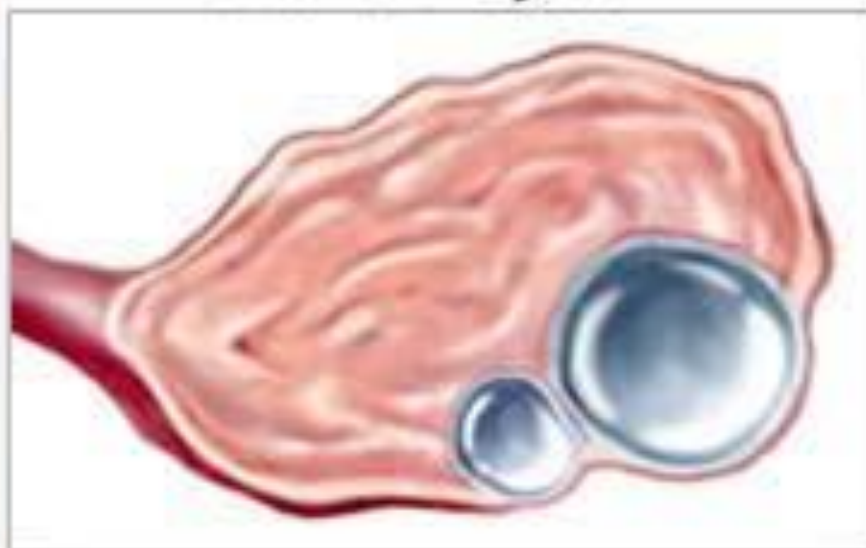
- Tumora Brenner

- Carcinoame nediferențiate

Ovarian tumor



Ovarian cyst



TUMORI MEZENCHIMALE si ALE CORDOANELOR SEXUALE

- T.cu celule de granuloasa***
- T.cu celule tecale-Tecom***
- Androblastoame***
 - T.cu celule - Sertoli***
 - Leydig***

TUMORI EMBRIONARE

- cu celule germinale-

-Disgerminom

-Coriocarcinom

-T. sinusului endodermal

-Poliembrioma

-Teratoame -imatur , matur

FACTORI DE RISC



FACTORI DE RISC: -

***Factorul
genetic-
mutatii
ale genelor
BRCA1
si BRCA2***



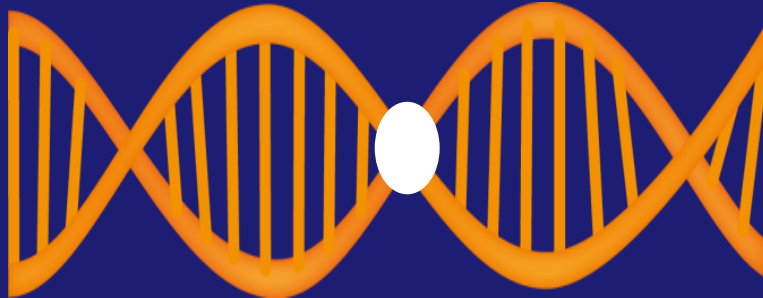
BRCA1 și BRCA2

BRCA1 și BRCA2 sunt gene tumorale supresoare. Acestea codifică proteine implicate în repararea rupturilor lanțurilor dublu-catenare ale ADN.

Proteinele BRCA funcționale reglează creșterea celulară și previn diviziunea celulară anormală care altfel, poate, conduce la dezvoltare tumorală

BRCA1 și *BRCA2*

Leziuni ADN

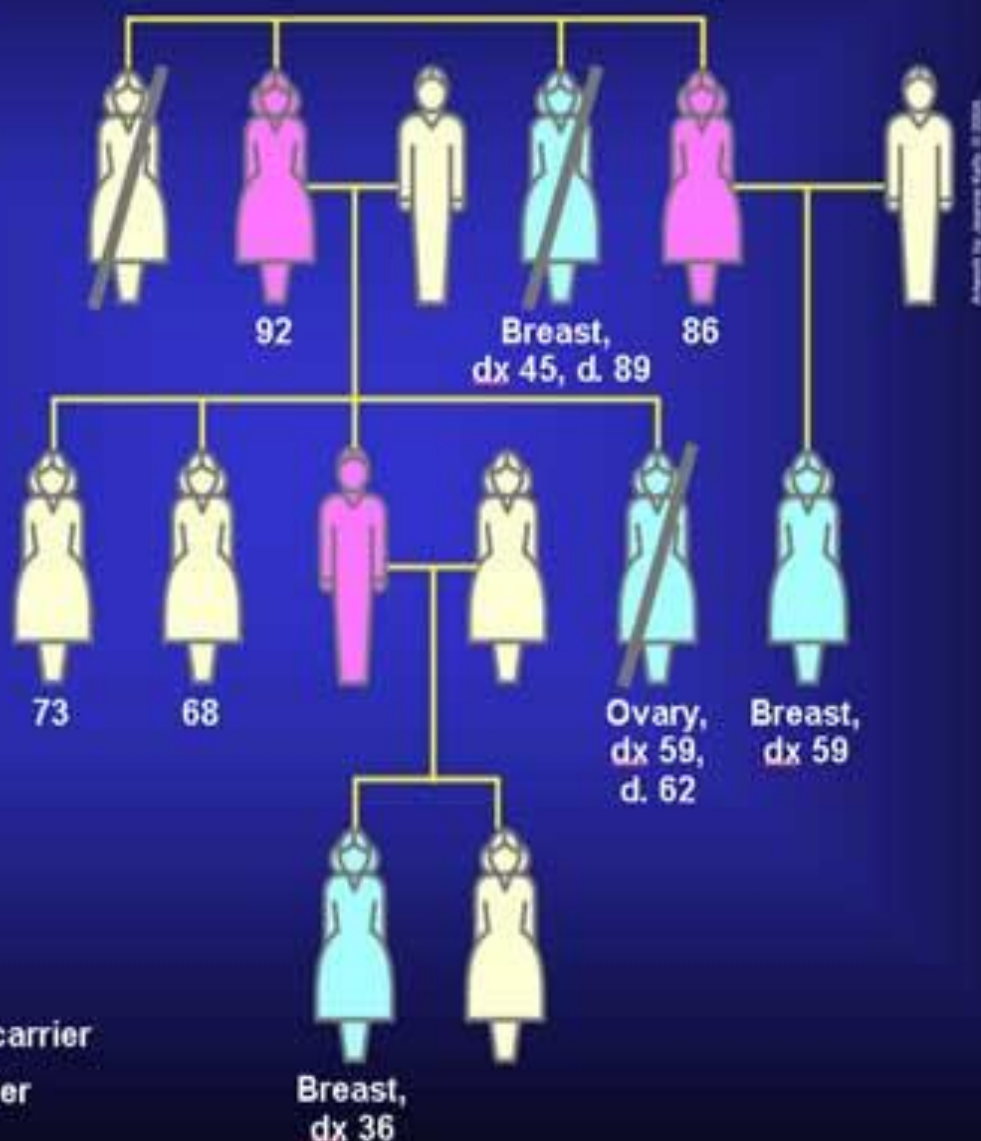


Sensibilizare/semnalizarea
leziunii ADN-ului

BRCA1
Reparare ADN



Example: *BRCA1*-Linked Hereditary Breast and Ovarian Cancer



FACTORI DE RISC:

- ***AHC de : cc. ovarian , mamar
colon, endometru***
- ***APF : absența sarcinilor
-perioada genitală activă prelungită***
- ***APP - anexite/metroanexite cronice
-hipotiroidia, hiperestrogenismul***

- obezitatea
-consumul
crescut de
grăsimi
animale



FACTORI PROTECTORI:

***Dieta bogata
in flavonoizi
(din broccoli,
conopida,
spanac,
fructele rosii***

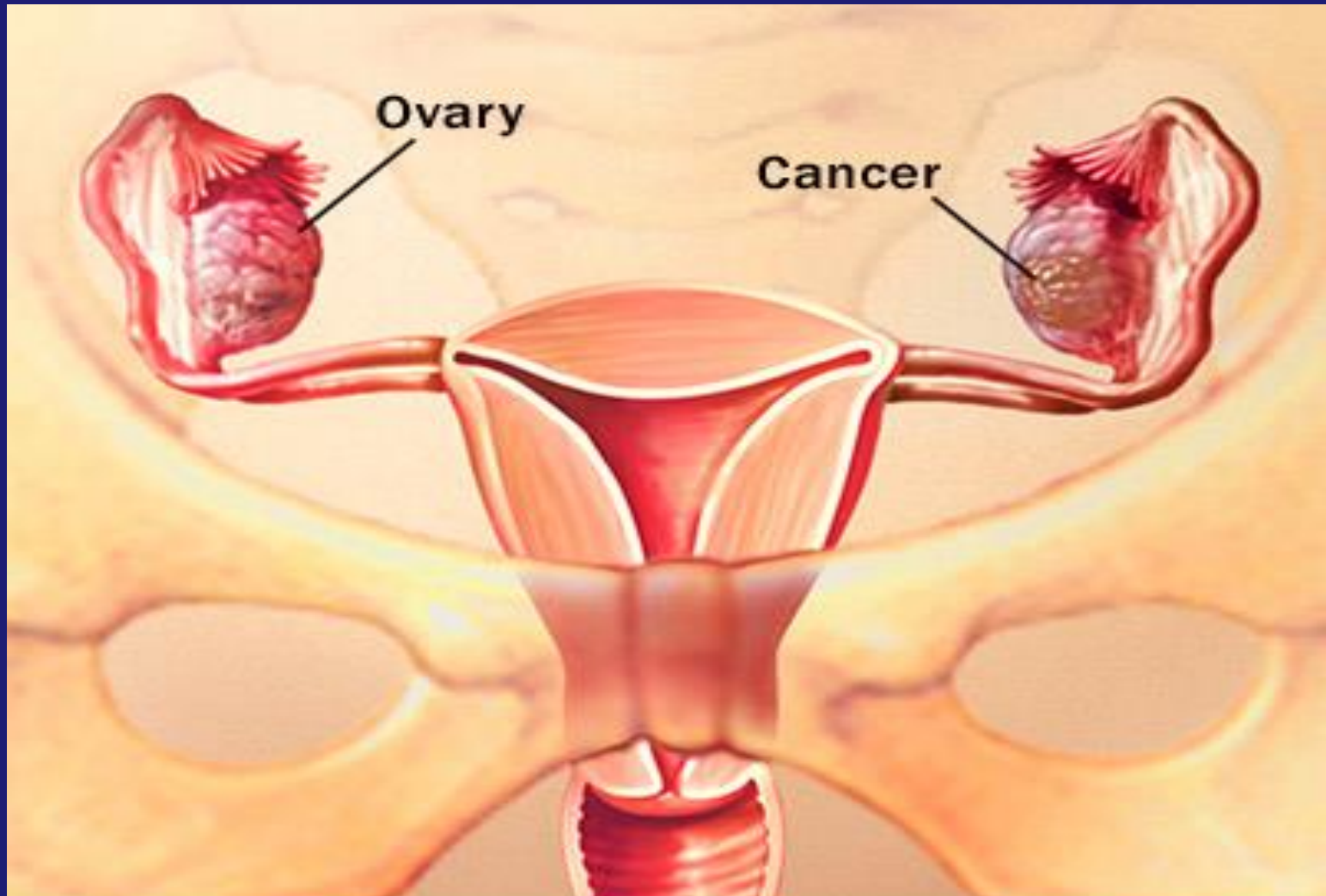




**FACTORI
PROTECTORI:**
*Contraceptivele
orale care
blocheaza
ovulatia*



EVOLUTIA NATURALA A CANCERULUI OVARIAN EPITELIAL



EVOLUTIA NATURALA A CC. OVARIAN EPITELIAL

- ***Diseminarea pe cale peritoneala - cea mai frecventa***
- ***Diseminarea pe cale limfatica la nivelul ganglionilor pelvini si lombo-aortici ,dar si transdiafragmatic***
- ***Diseminarea pe cale hematogena-rara***

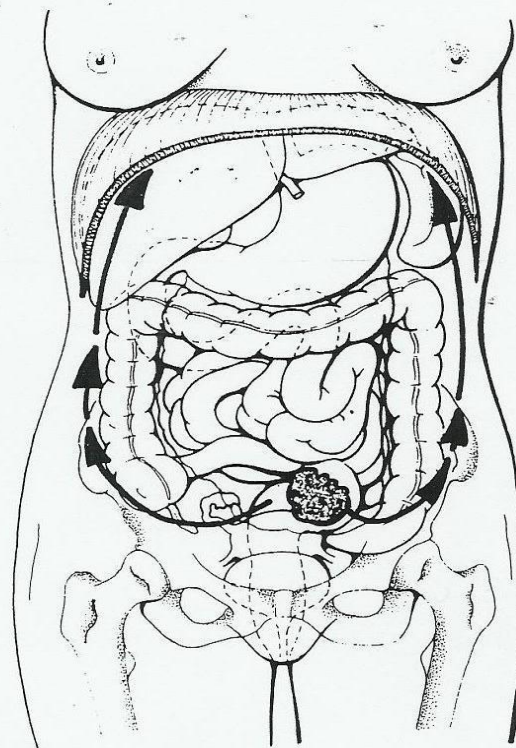
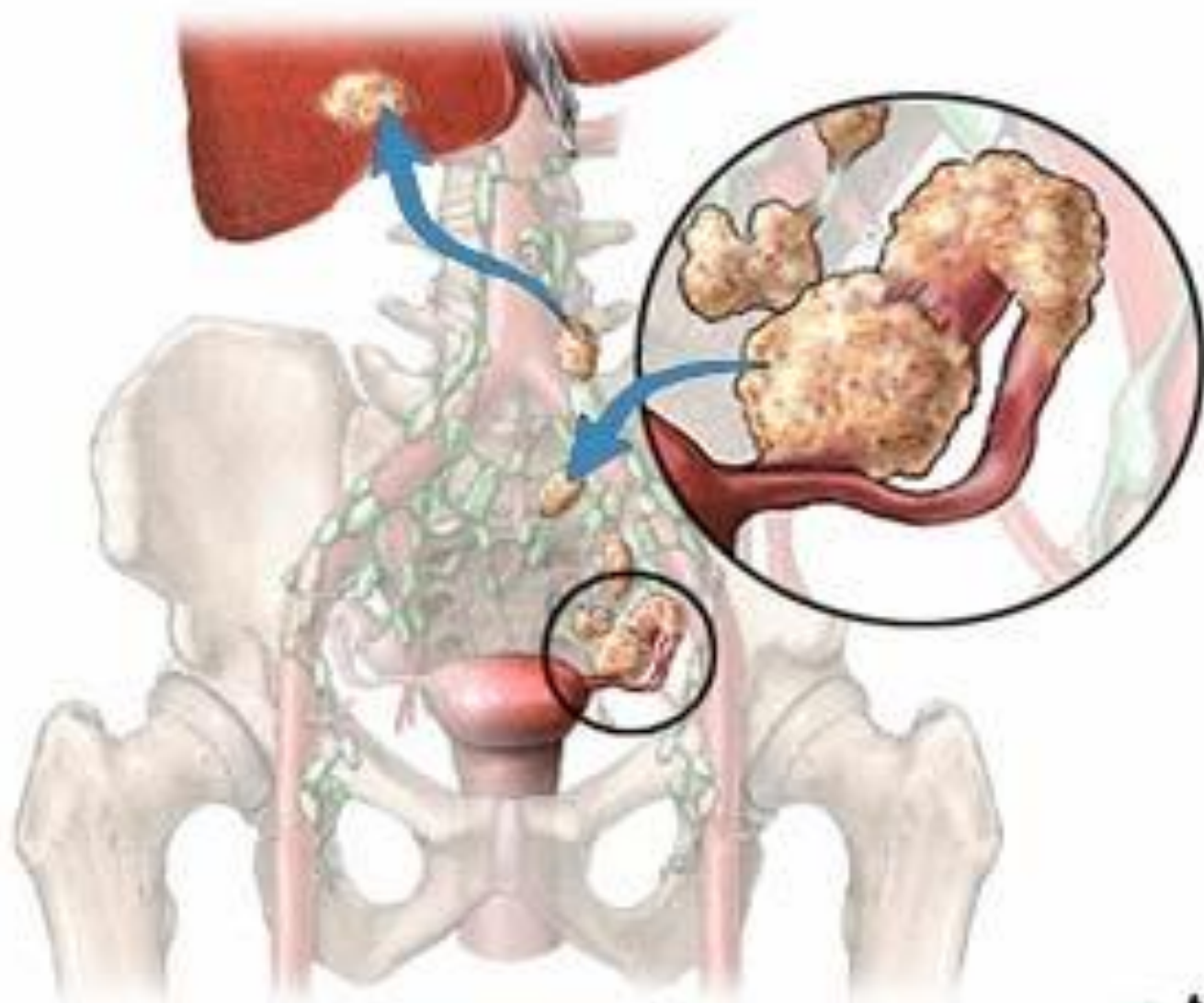
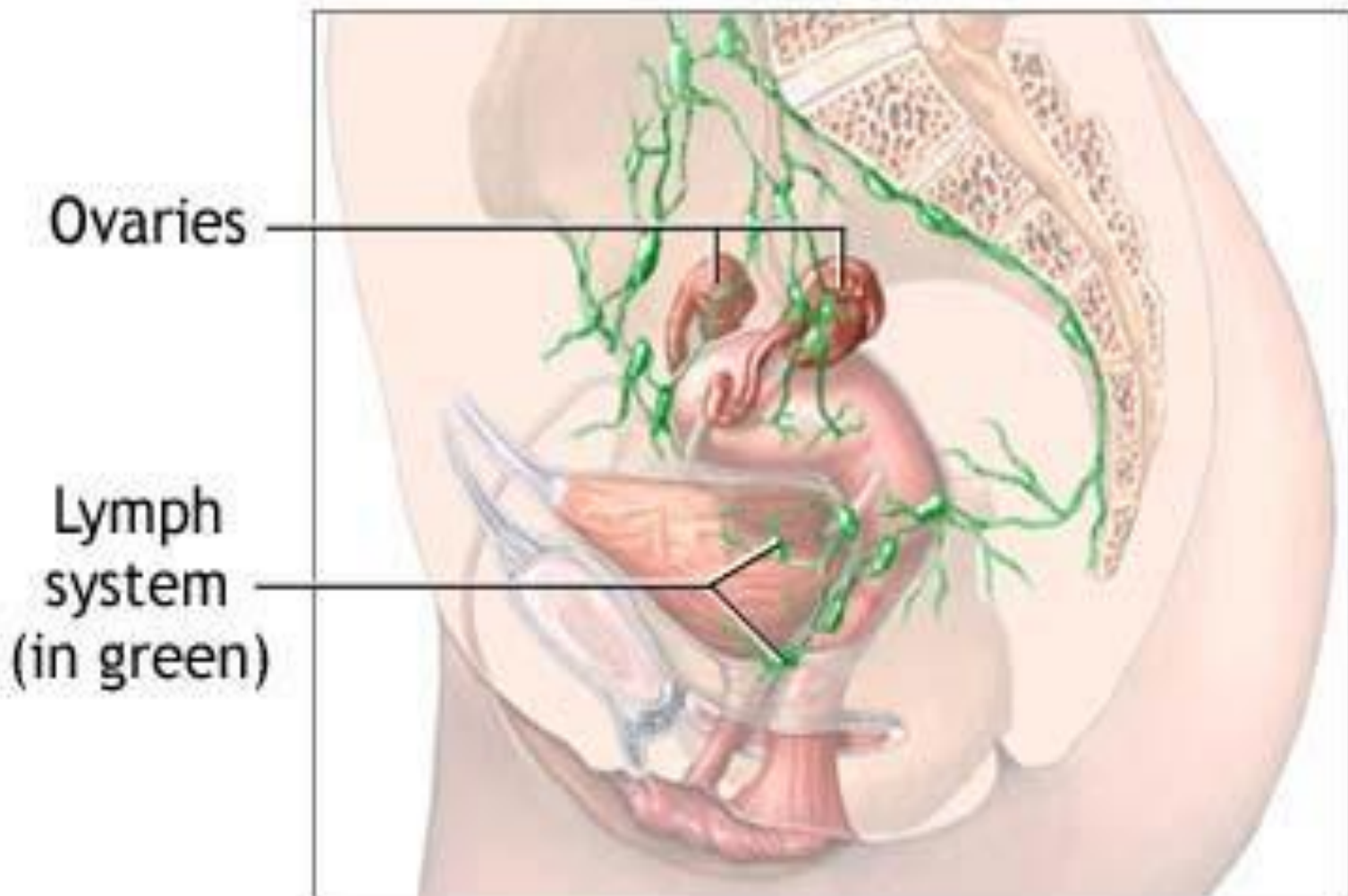


Fig. 1 - DISEMINARE PRIN CONTIGUITATE : PERITONEALA

Cancer cells travel from the ovary to the lymph nodes and into other organs



Ovarian cancer is difficult to diagnose until it has spread via the lymph system or by direct extension to other organs or tissues



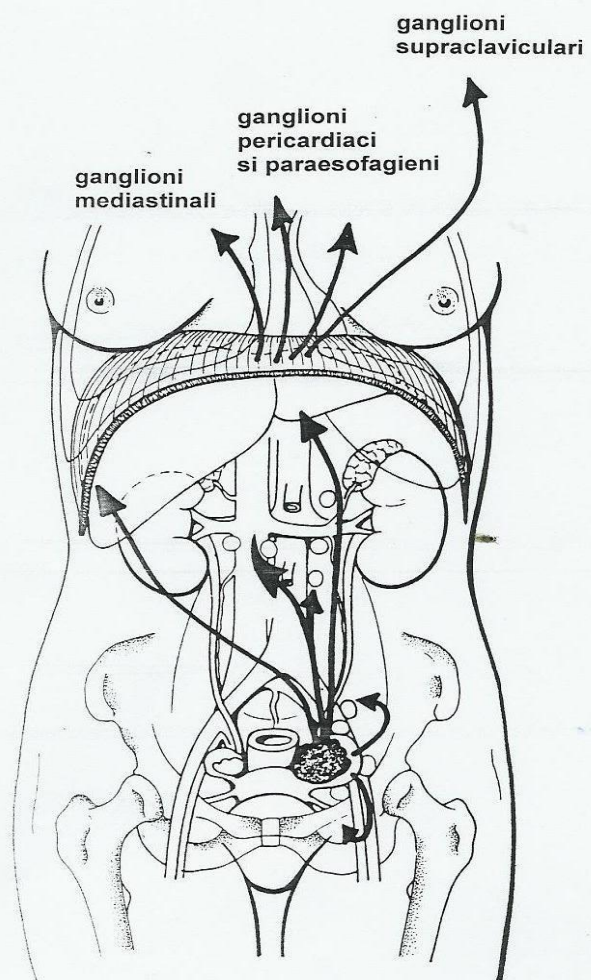


Fig. 2 - DISEMINARE PE CALE LIMFATICA

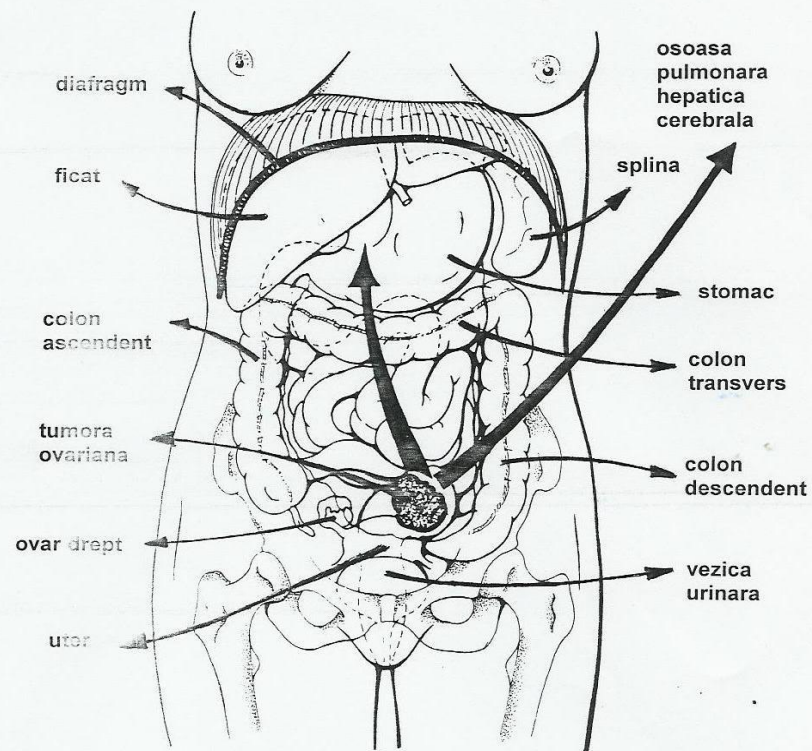
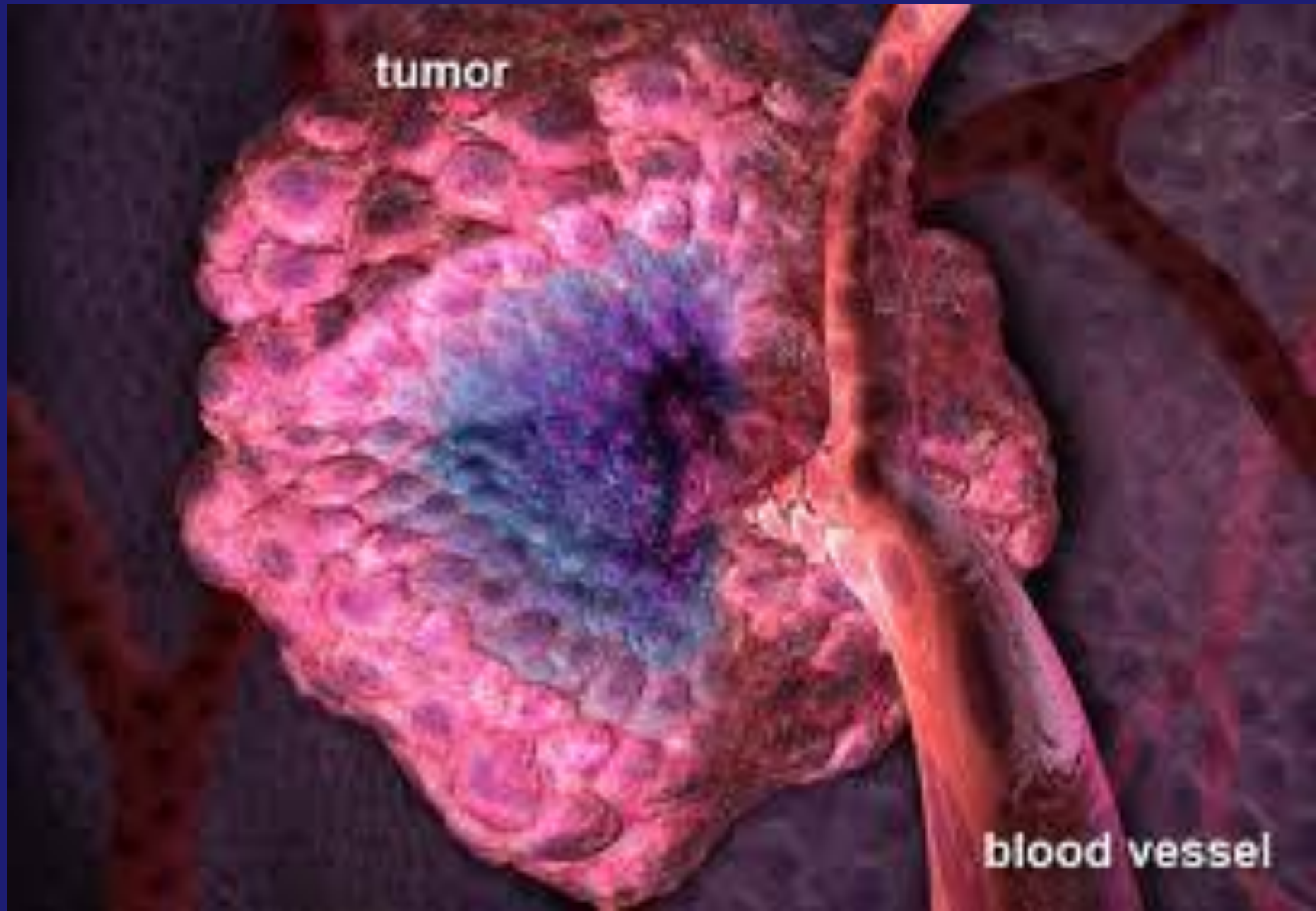
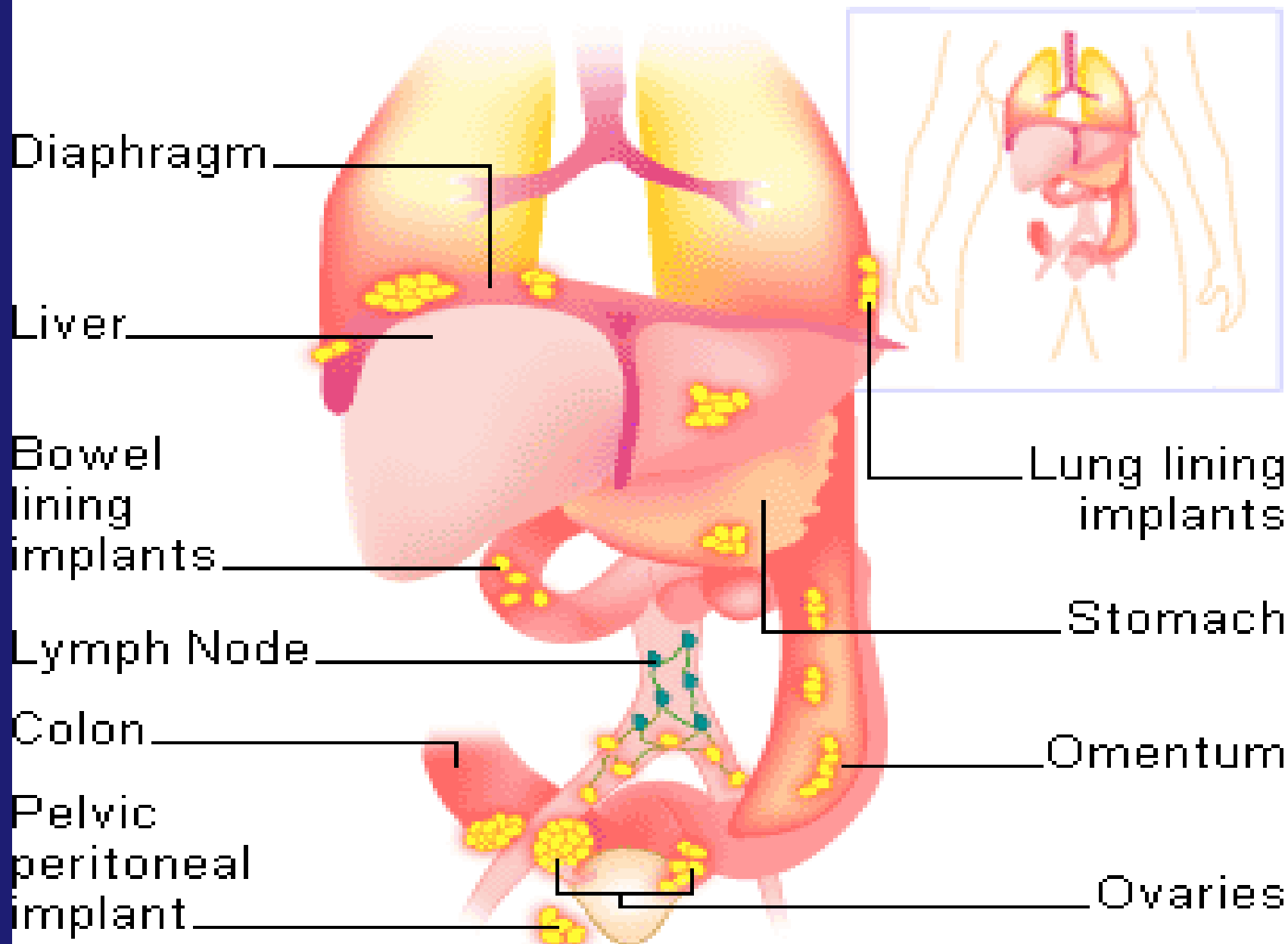


Fig. 3 - DISEMINARE PE CALE SANGUINA

ANGIOGENEZA T. OVAR



PATTERN OF SPREAD FOR EPITHELIAL OVARIAN CANCER



ASCITA NEOPLAZICA

-frecventa in cc.ovarian

MECANISME DE APARITIE :

- 1). secretia de catre celulele maligne a unui factor ascitogen care determina cresterea permeabilitatii capilarelor peritoneale rezultand o marire a transudatului peritoneal ;**

ASCITA NEOPLAZICA

2) . Scaderea procesului de reabsortie limfatica transdiafragmatica ca urmare a **obstructiei barierei endotelu -mezotelu capilar limfatic**, initial prin **inflamatie** , ulterior prin **microtrombi tumoralu**

ASCITA NEOPLAZICA

MECANISME DE APARITIE :

**3) . Asocierea ambelor mecanisme -
cresterea permeabilitatii pentru
macromoleculele proteice la nivelul
compartimentului capilar peritoneal
si scaderea reabsorbției la nivelul
limfaticelor diafragmatice ;**

ASCITA NEOPLAZICA

MECANISME DE APARITIE :

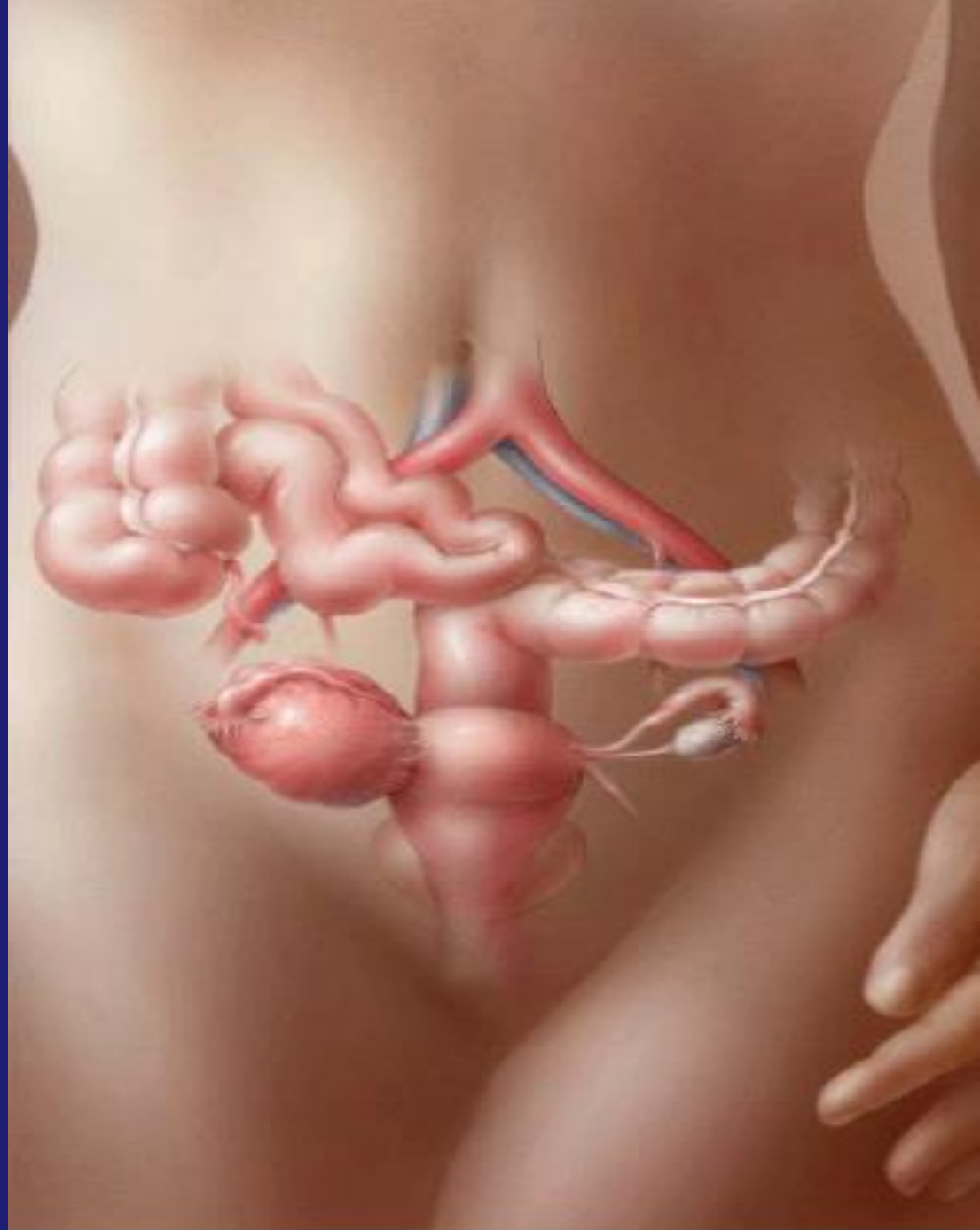
4) . *Transudarea excesiva ca urmare a cresterii presiunii coloid - osmotice cu atragera apei in peritoneu (lichidul peritoneal normal are un continut proteic reprezentand 60% din proteinele totale; -in cc. ovarian continutul proteic ajunge la 90% ;*

ASCITA NEOPLAZICA

MECANISME DE APARITIE :

5). Tumorile ovariene gigante exercita compresiune pe sistemul cav , determinand aparitia ascitei prin cresterea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor peritoneale

DIAGNOSTIC



Location of the ovaries makes early detection difficult.

CANCERUL OVARIAN

*Diagnosticul- sub 20%
din cancerele ovariene
sunt diagnosticate precoce*

*Aprox. 70% din cancerele ovariene
epiteliale sunt diagnosticate
in stadiile III si IV*

SIMPTOMATOLOGIA CC. OVARIAN:

-simptomatologie digestivă nespecifică:

(tulburări dispeptice, greață, balonări, constipație, satietate precoce, etc)

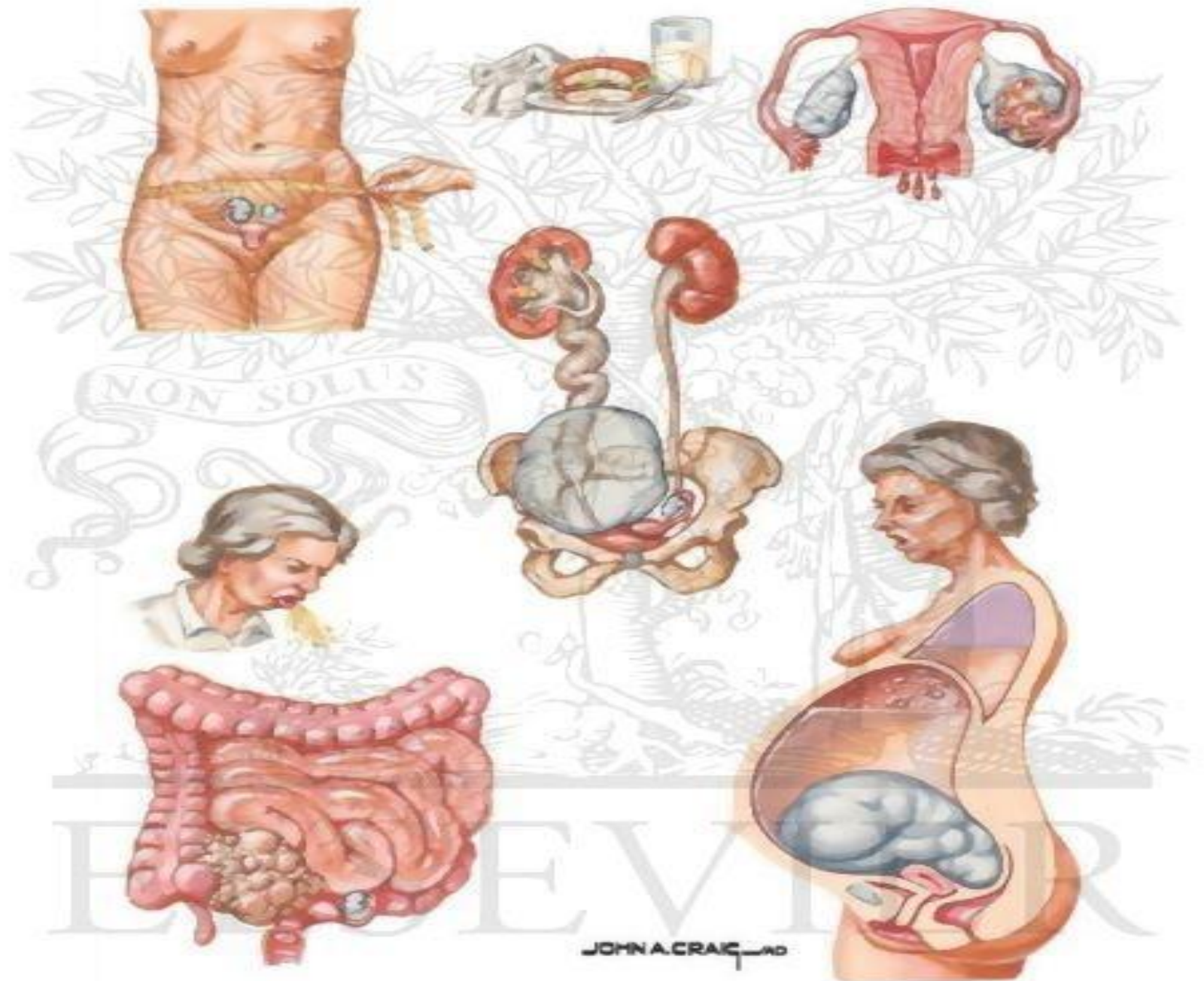
- mărire de volum a abdomenului

- dureri abdominale difuze

- scădere ponderală

- tulburări ale ciclului menstrual-mai rar

-simptomatologie urinară- mai rar

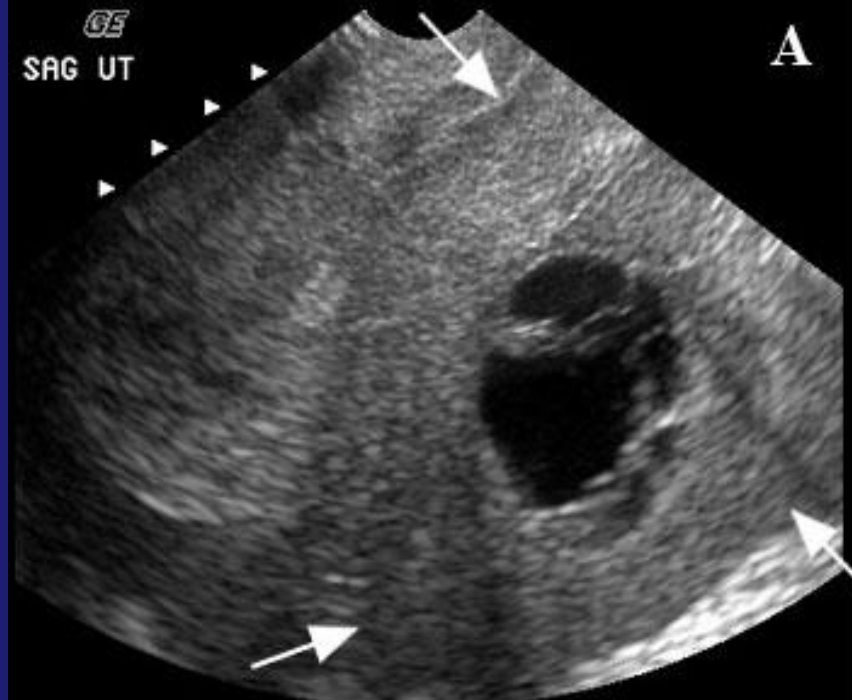


EXAMENUL CLINIC:

- *tumoră anexială /utero-anexială*
- *abdomen destins*
- *matitate declivă (ascita)*
- *tumori abdominale*
(carcinomatoza peritoneală)
- *pleurezie*
- *adenopatie supraclaviculara*

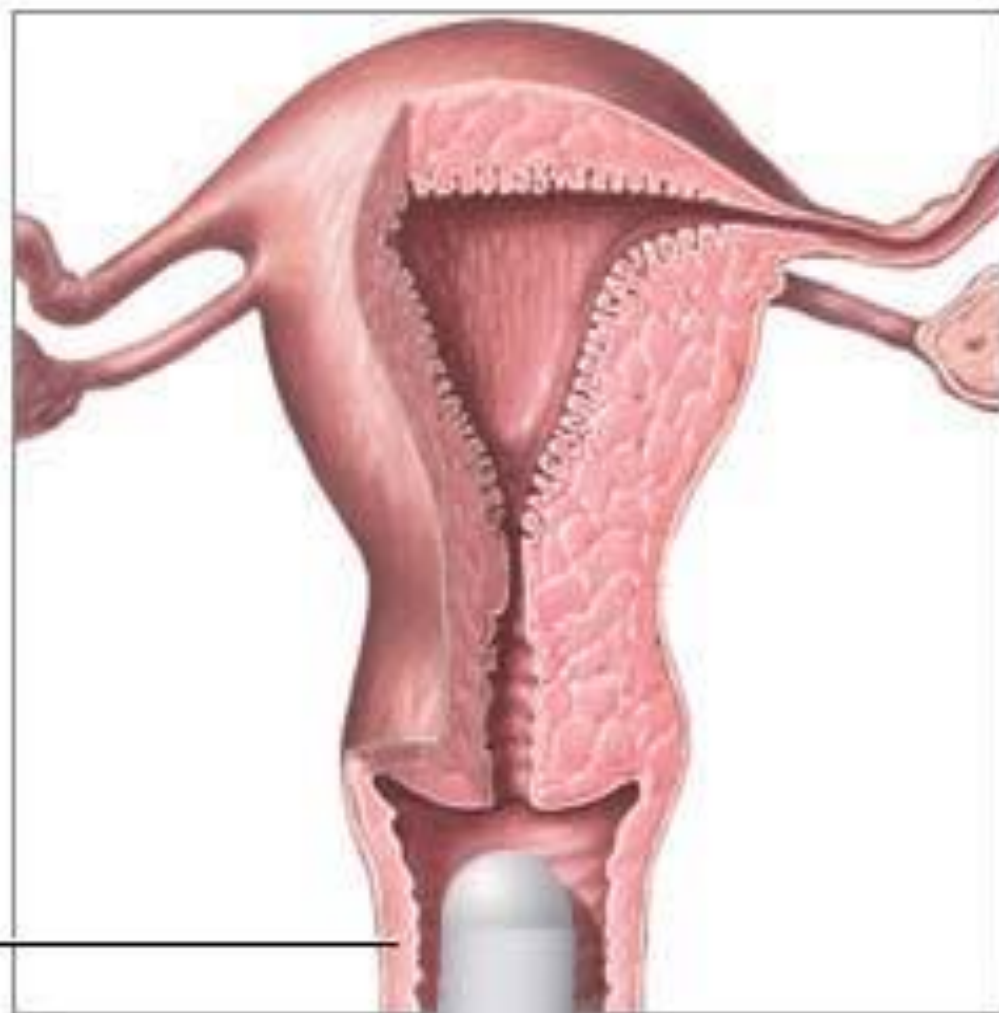
EXPLORĂRI PARACLINICE:

- ***- ecografie abdominala***
- ***-tomografie computerizată***
pelvi-abdominală/ torace
- ***- colonoscopie –in anumite situatii***
- ***-cistoscopie+/_urografie***
- ***- CA - 125***
- ***- radiografie pulmonară***

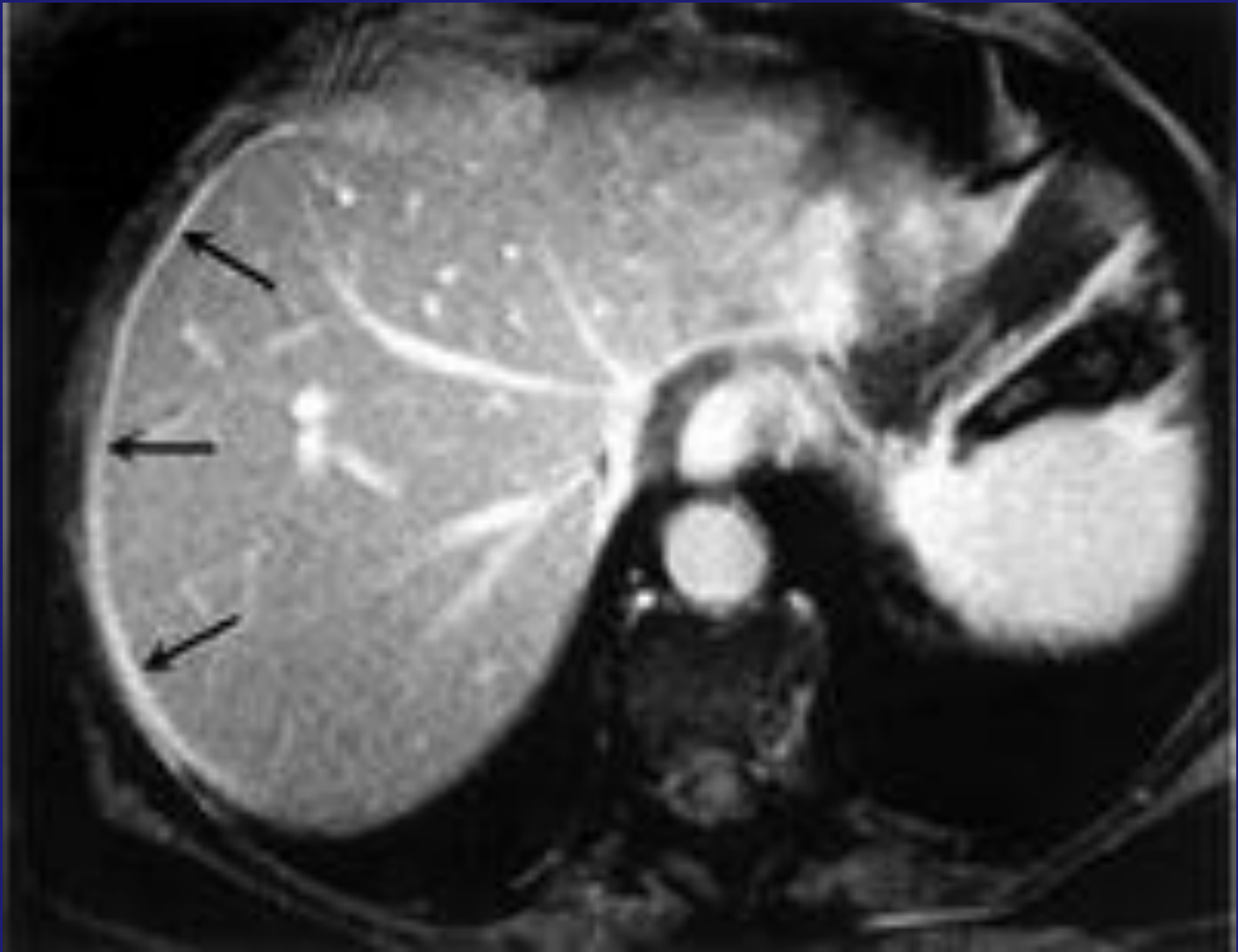


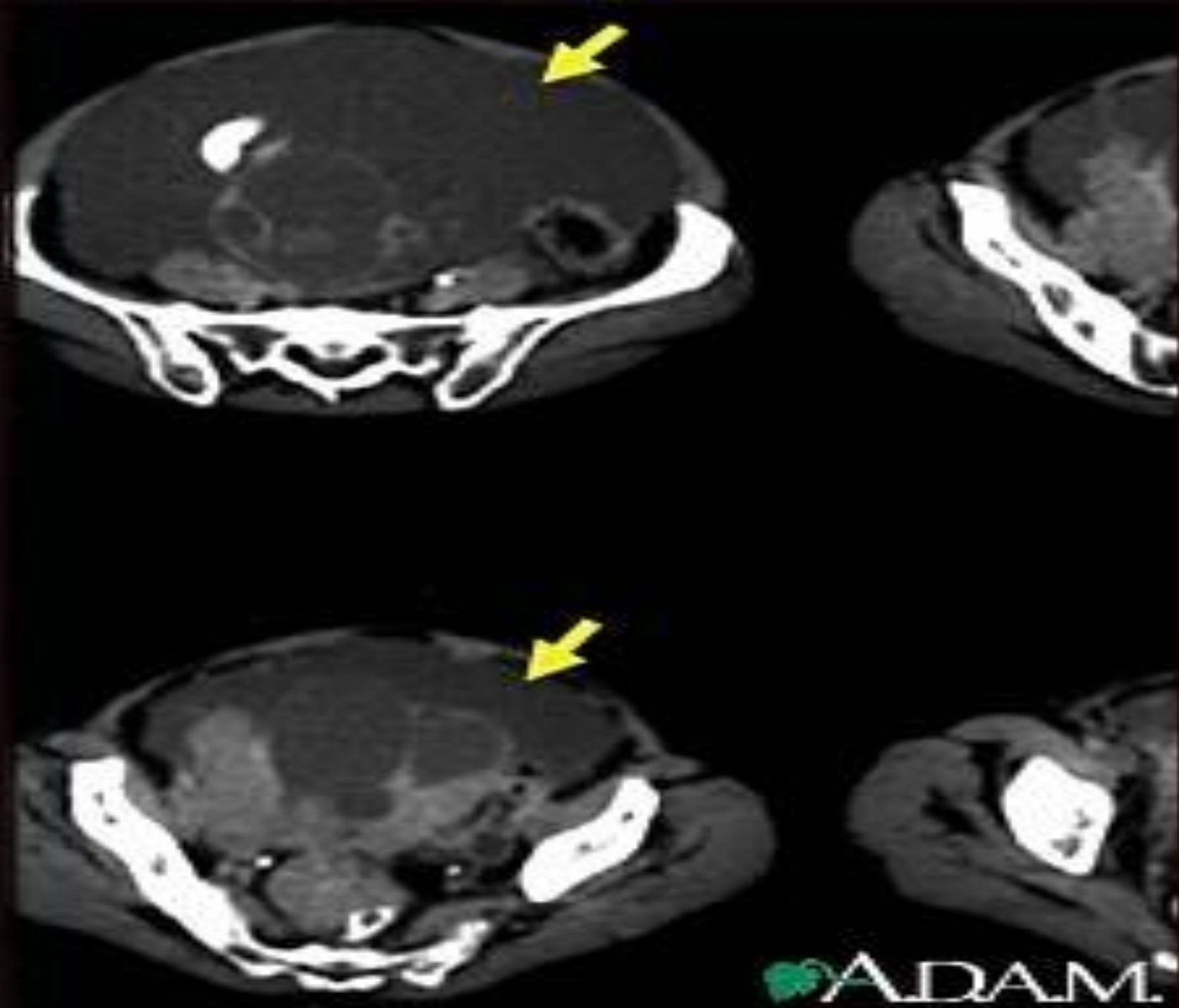
Vagina

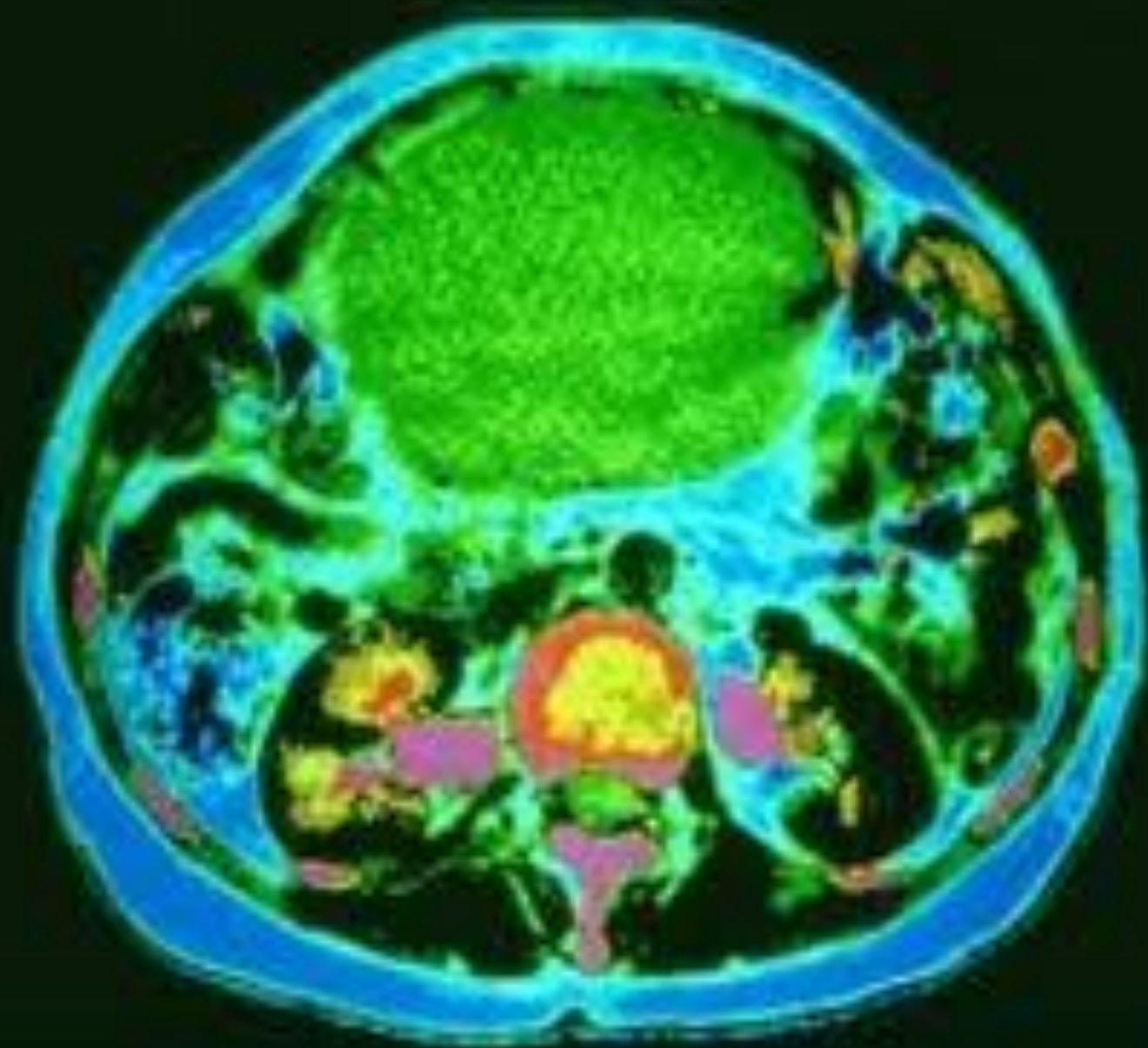
Transducer



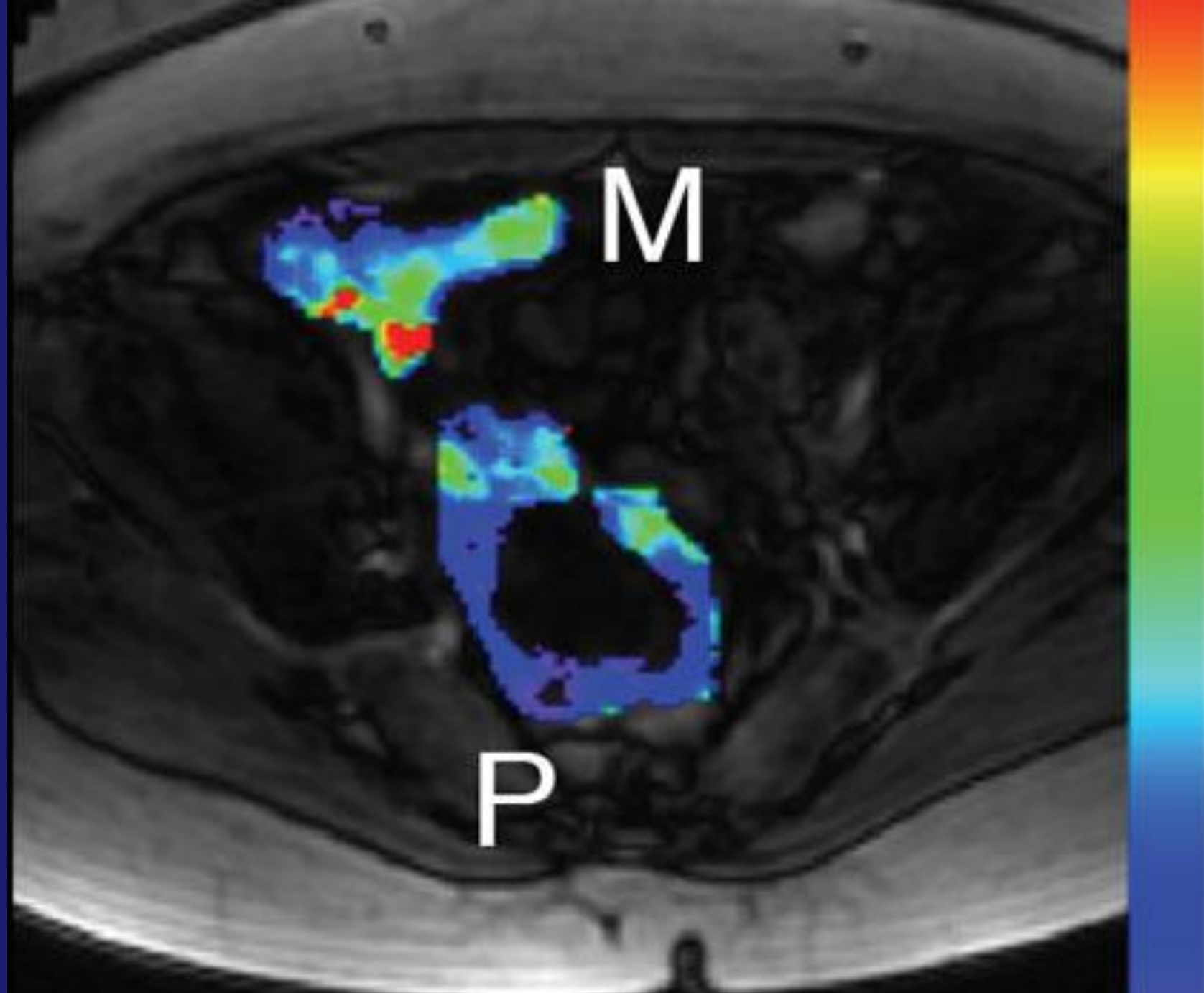
TUMORI SUBDIAFRAGMATICI







SCIENCEPHOTOLIBRARY



RMN



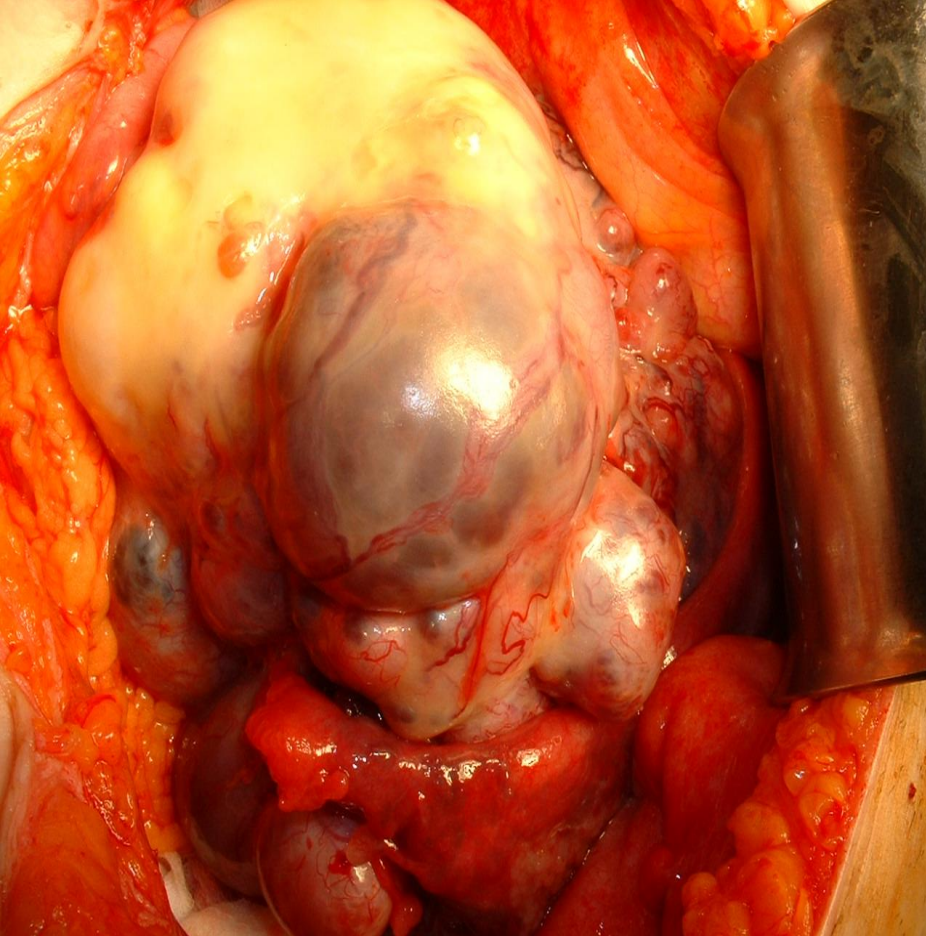
DIAGNOSTICUL DE CERTITUDINE

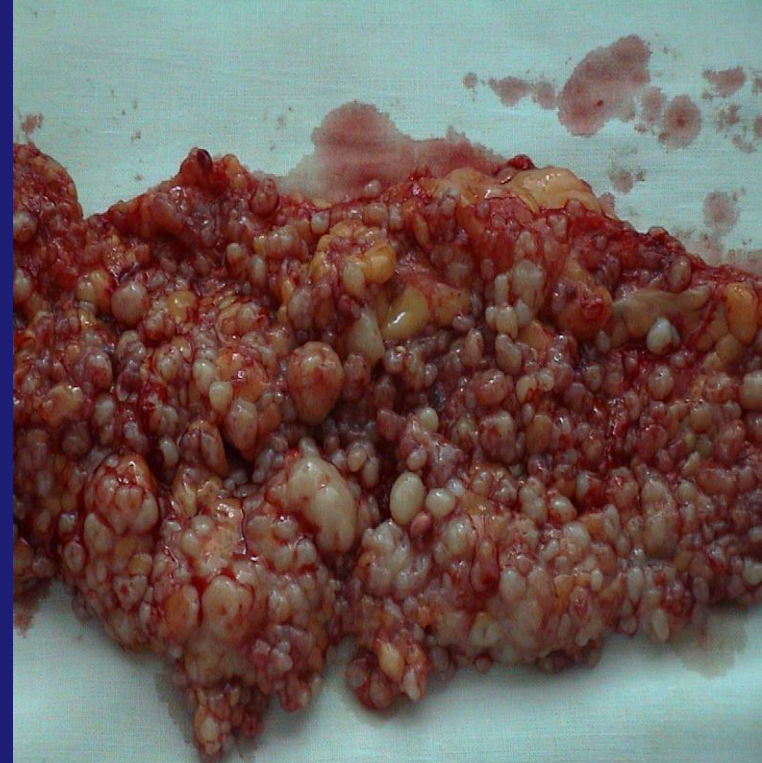
***al cc. ovarian epitelial necesita
explorarea chirurgicală
complexa a abdomenului.***

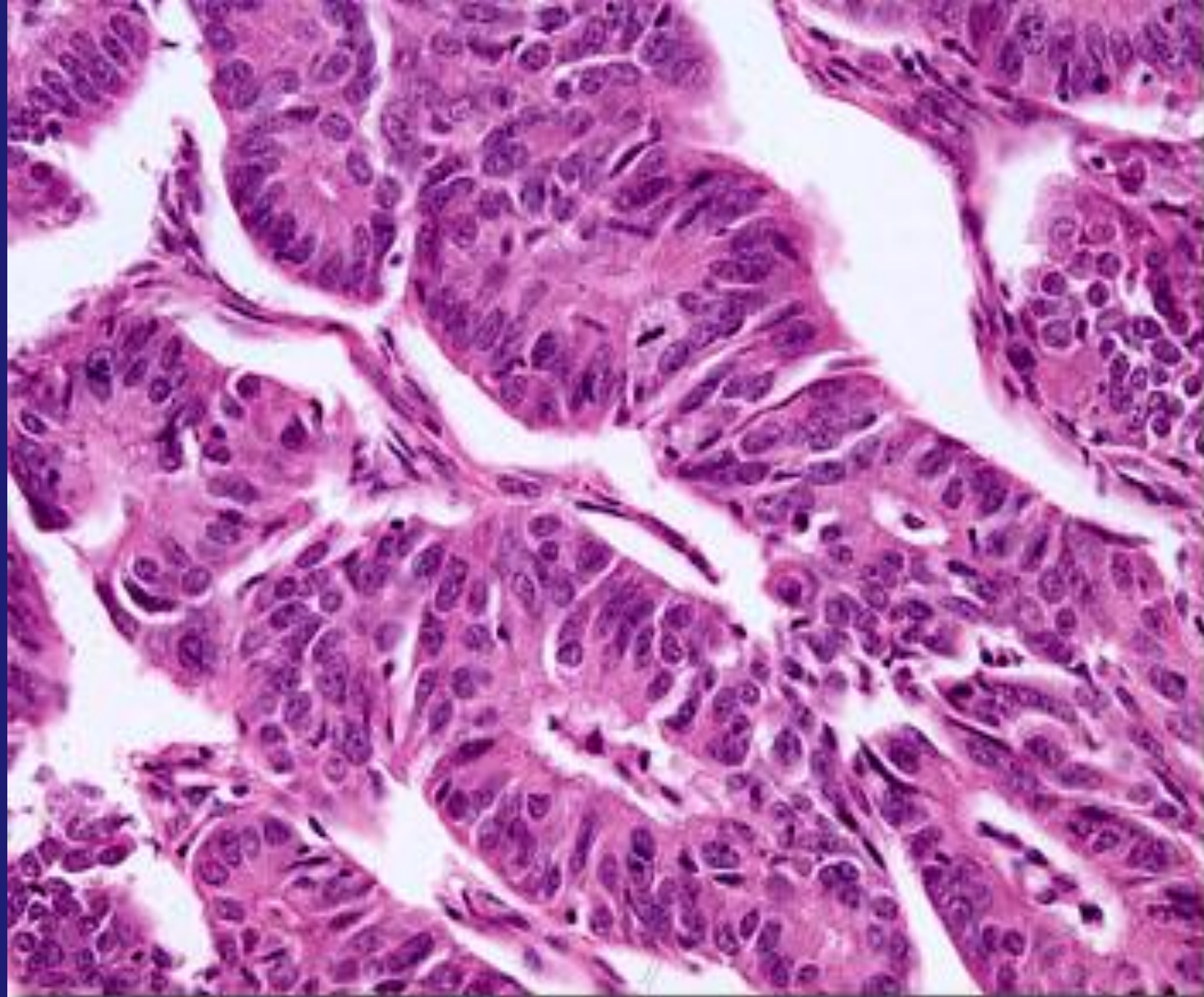
***Diagnosticul patologic
se va face în concordanță
cu clasificarea OMS.***



Ovary

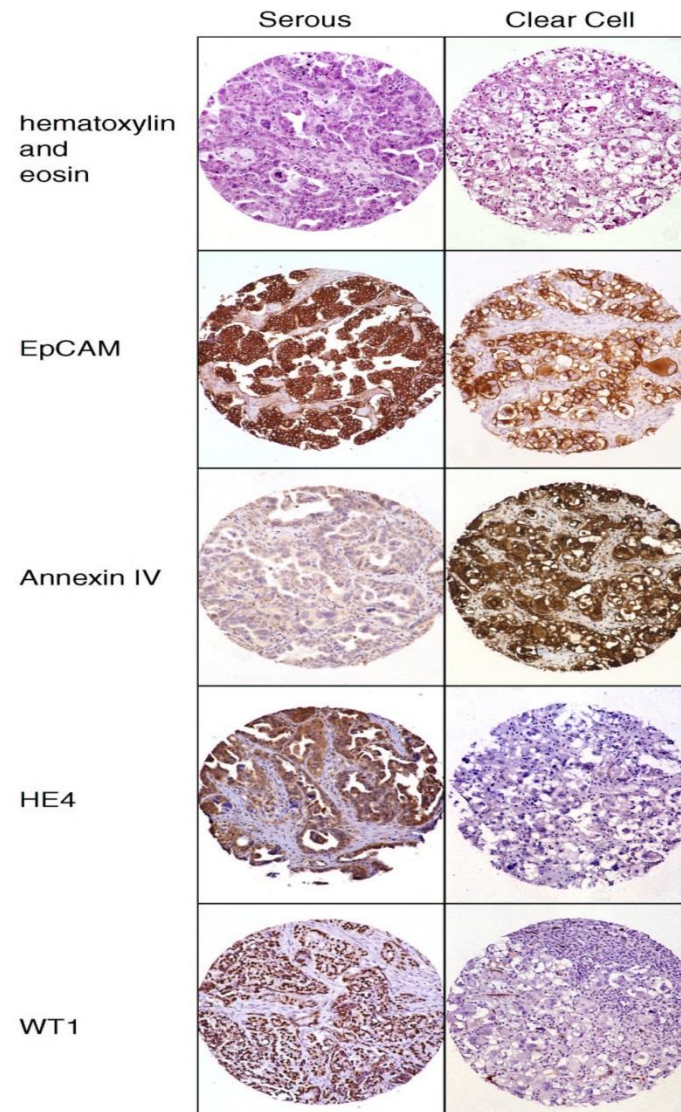




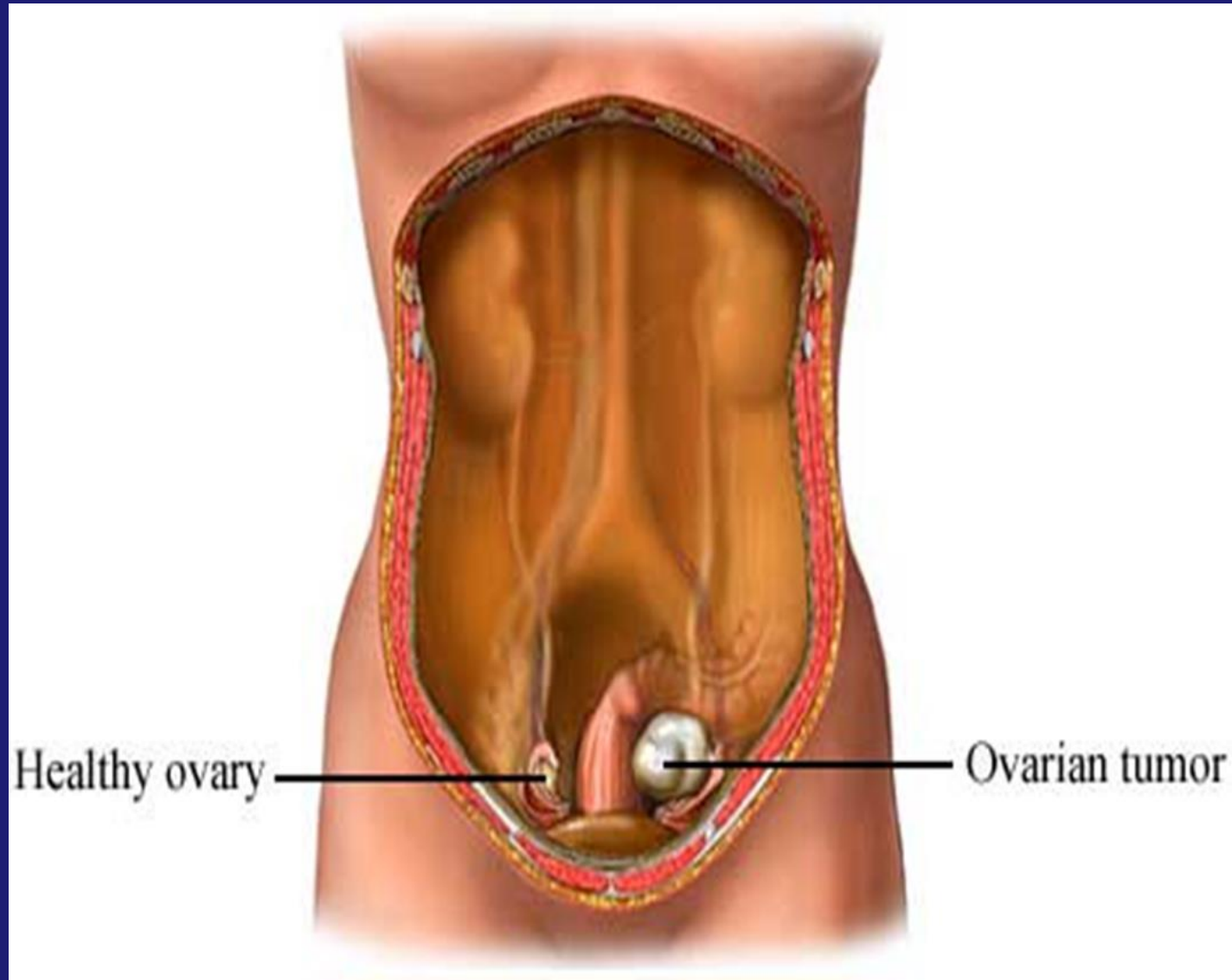




IMUNOHISTOCHEMIE



STADIALIZAREA CANCERULUI OVARIAN



STADIALIZAREA:

*Impune laparotomia exploratorie
cu examinarea cât mai
completă a cavității abdominale .*

*Dacă boala este aparent limitată la ovare, se impune
biopsierea :*

- spațiilor paracolice*
- omentului infracolic*
- peritoneului diafragmatic , pelvin*
- ganglionilor para- aortici si pelvini*

STADIALIZAREA:

***Dacă boala este
aparent (macroscopic)***

limitată la ovare, se impune și :

***-lavajul peritoneal și ex. citologic
al lichidului de lavaj***

***-în caz de prezenta a lichidului
de ascita se va efectua***

ex. citologic al lichidului de ascita

STADIALIZAREA –

- ***Stadiul I – limitat la ovar***

I a – la un singur ovar - capsula intacta

I b – la ambele ovare - capsula intacta

***I c – capsula nu mai este intacta,
tumora vizibilă pe suprafața ovarului
sau lavajul peritoneal este pozitiv
sau ascita cu celule maligne;***

STADIALIZAREA –

Stadiul II – extensie în pelvis

II a – extensie la uter, trompe

II b – extensie la alte

țesuturi pelvine (ex. parametre)

***II c – ambele + lavaj pozitiv /
lichid de ascită pozitiv***

STADIALIZARE

Stadiul III–

Carcinomatoza peritoneala

extensie abdominală

și/sau la nivelul ggl. regionali

Illa –metastaze peritoneale

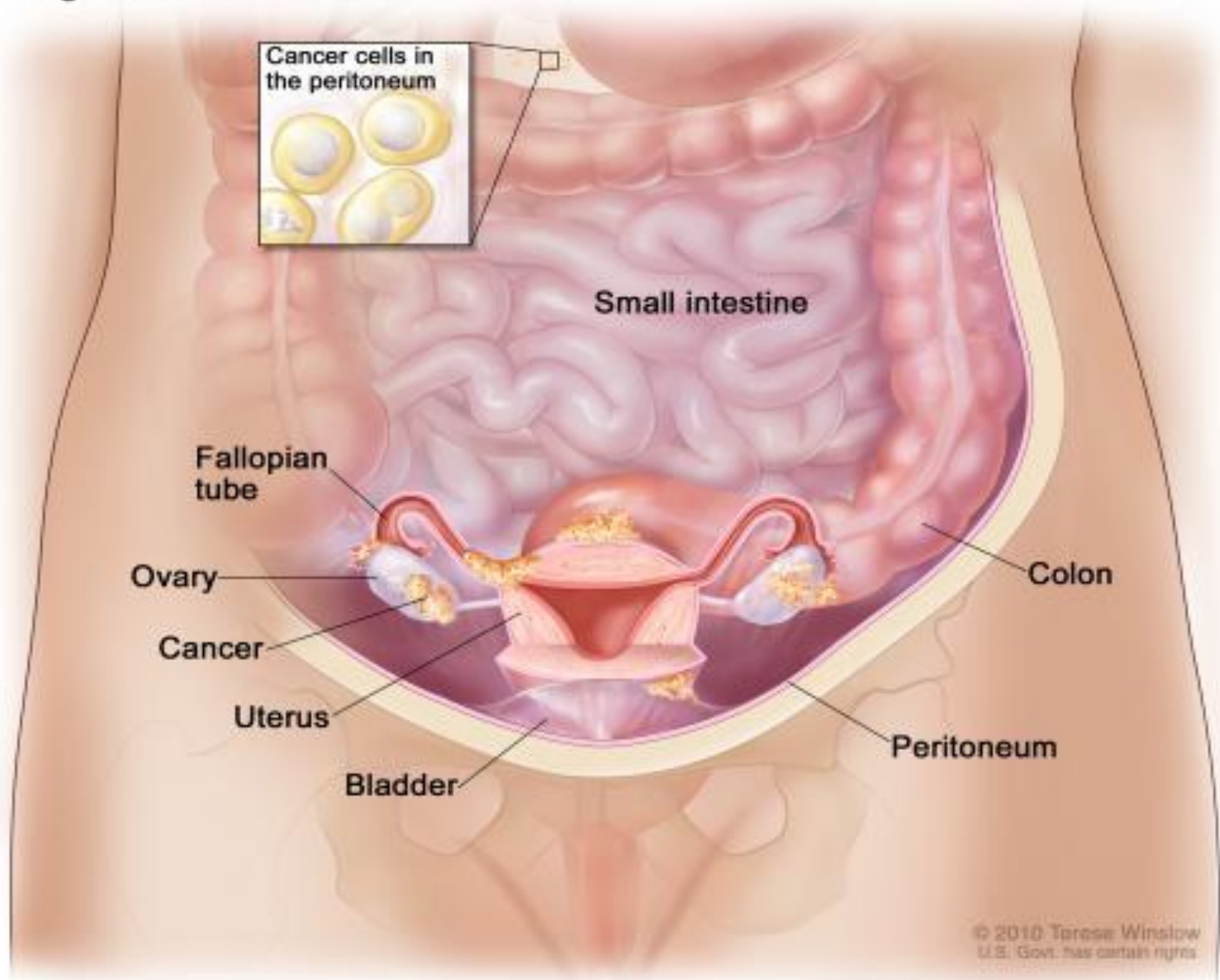
microscopice

III b – metastaze peritoneale < 2 cm

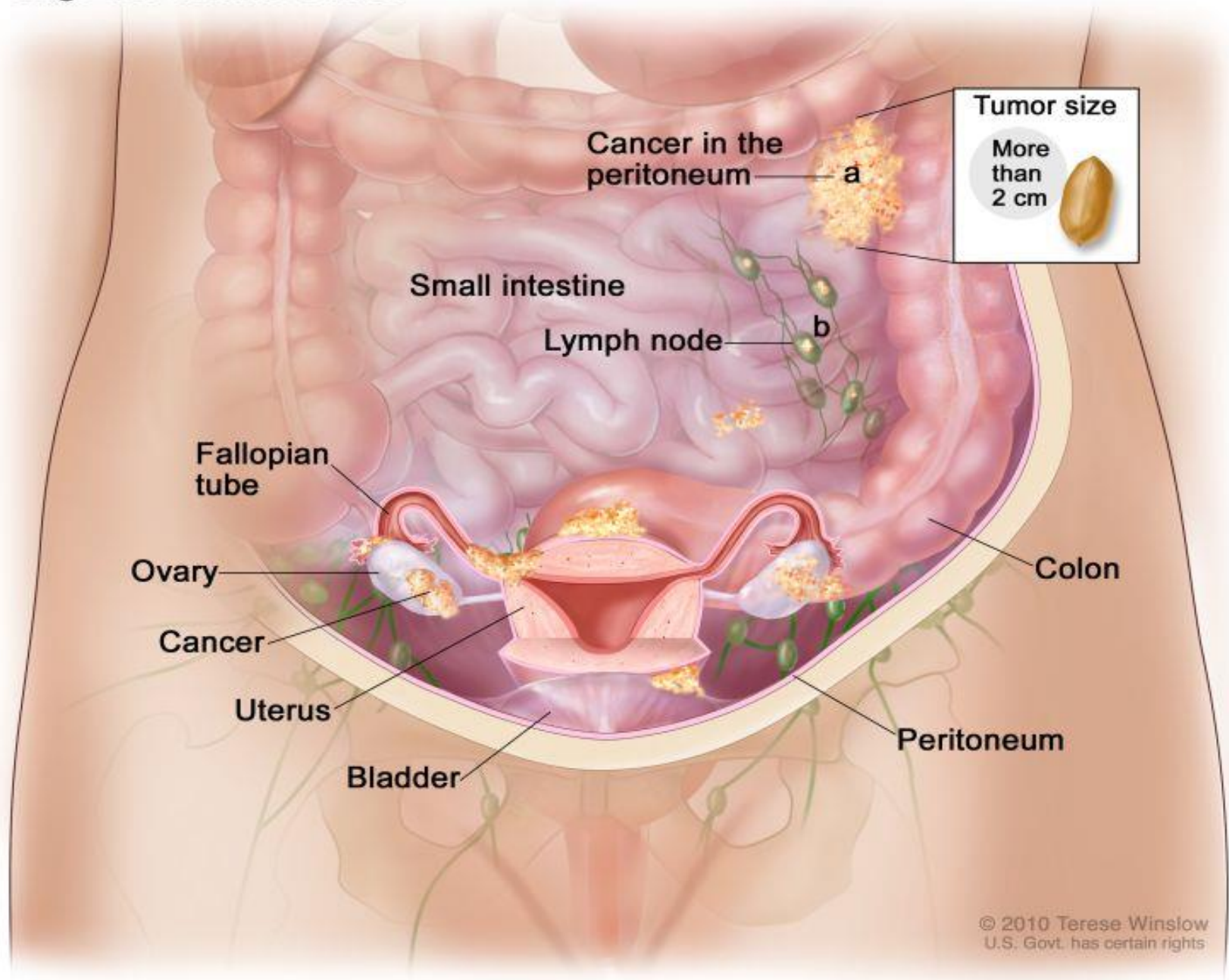
și / sau ganglioni regionali invadați

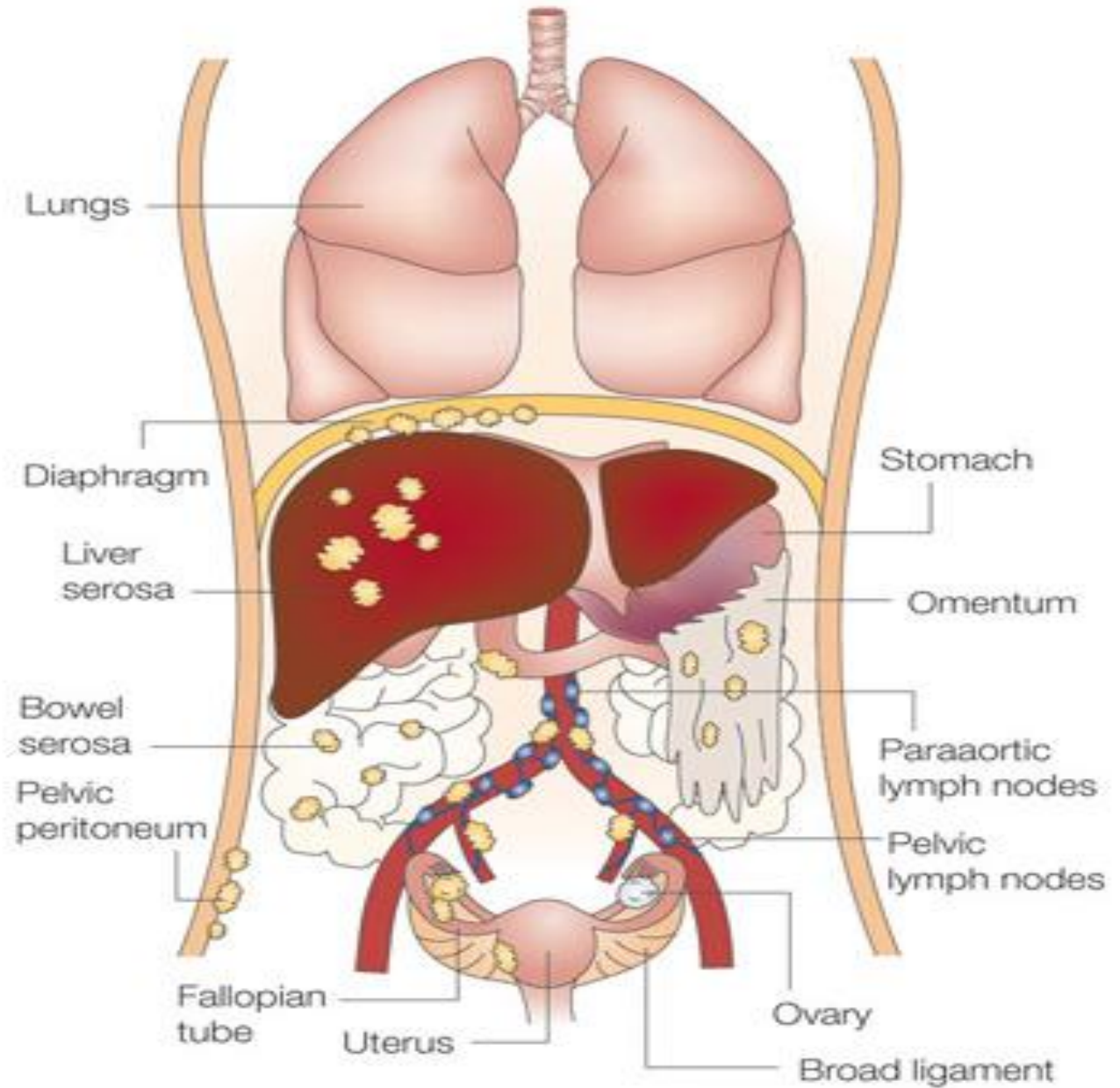
III c - metastaze peritoneale >2 cm

Stage IIIA Ovarian Cancer



Stage IIIC Ovarian Cancer





STADIALIZARE

Stadiul IV –

***Metastaze la distanță în afara
cavității peritoneale***

***- pleurezie -cel mai frecvent
-ficat***

-f. rar: creier , plaman

FACTORI DE PROGNOSTIC:

favorabili

- volum tumoral mic***
- vârsta tânără***
- status de performanță bun***
- tip celular altul decât tipul cu celule clare***
- G1-G2***
- stadiul I al bolii***
- absența ascitei /ascita minimală***
- subgrupe a/b versus c***

Stage	Percent	Survival
I	24	>90%
II	6	70-80%
III	55	20-30%
IV	15	<5%
Overall		50%

Anterior actului chirurgical

și/sau chimioterapiei sunt indicate:

- tomografia computerizată abdomino-pelvină
- radiografia pulmonară/ tomografie torace
- -antigenul CA 125
- hemoleucograma completă
- biochimie pentru aprecierea funcției hepatice și renale

TRATAMENTUL CANCERULUI OVARIAN



TRATAMENT CHIRURGICAL

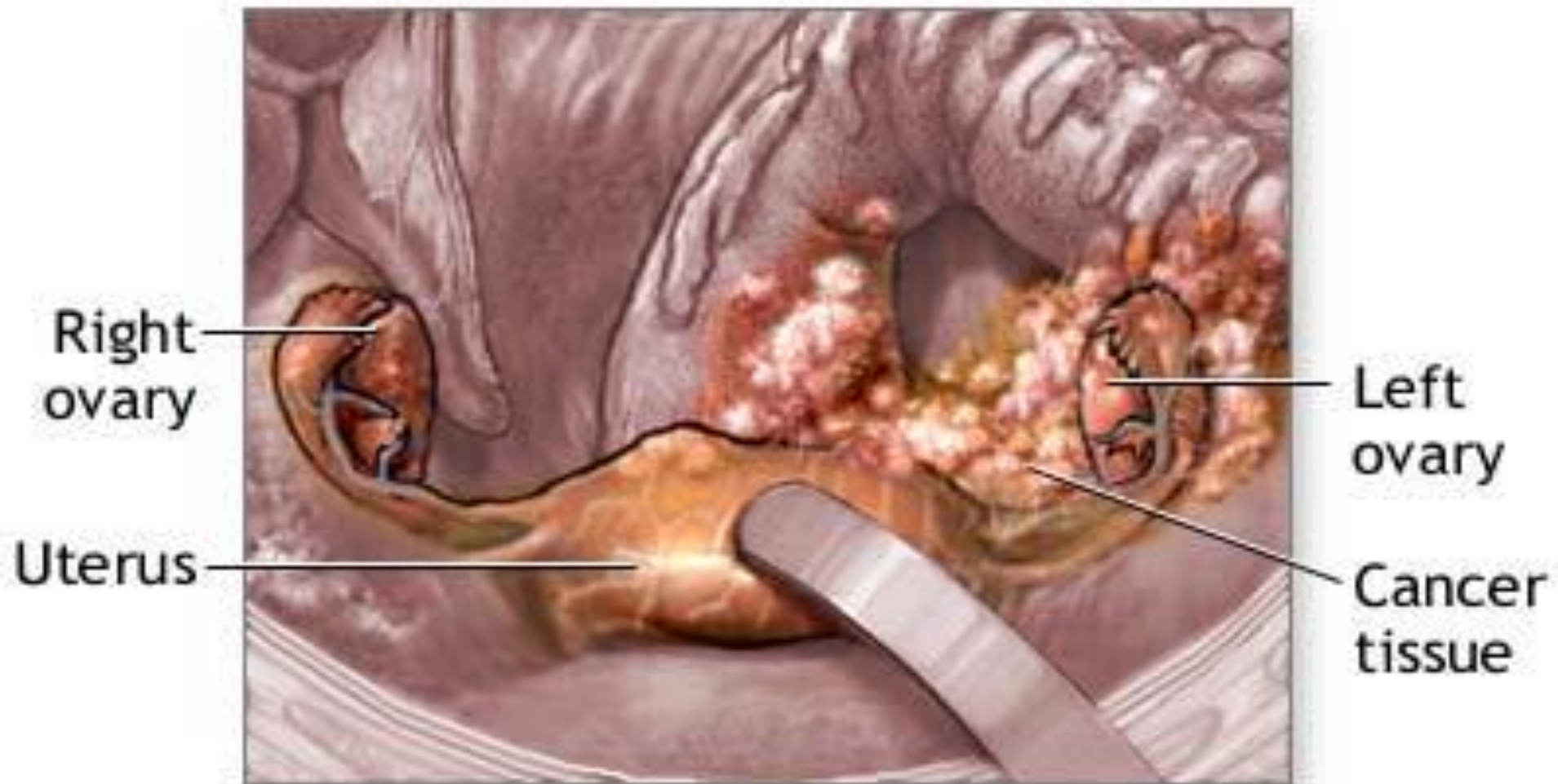
***Stabilirea tipului de
intervenție chirurgicală și
terapiei postoperatorii
(chimioterapie si/ sau
radioterapie) depinde
de stadiul bolii și alți factori
de pronostic clinico-patologici.***

TRATAMENT CHIRURGICAL

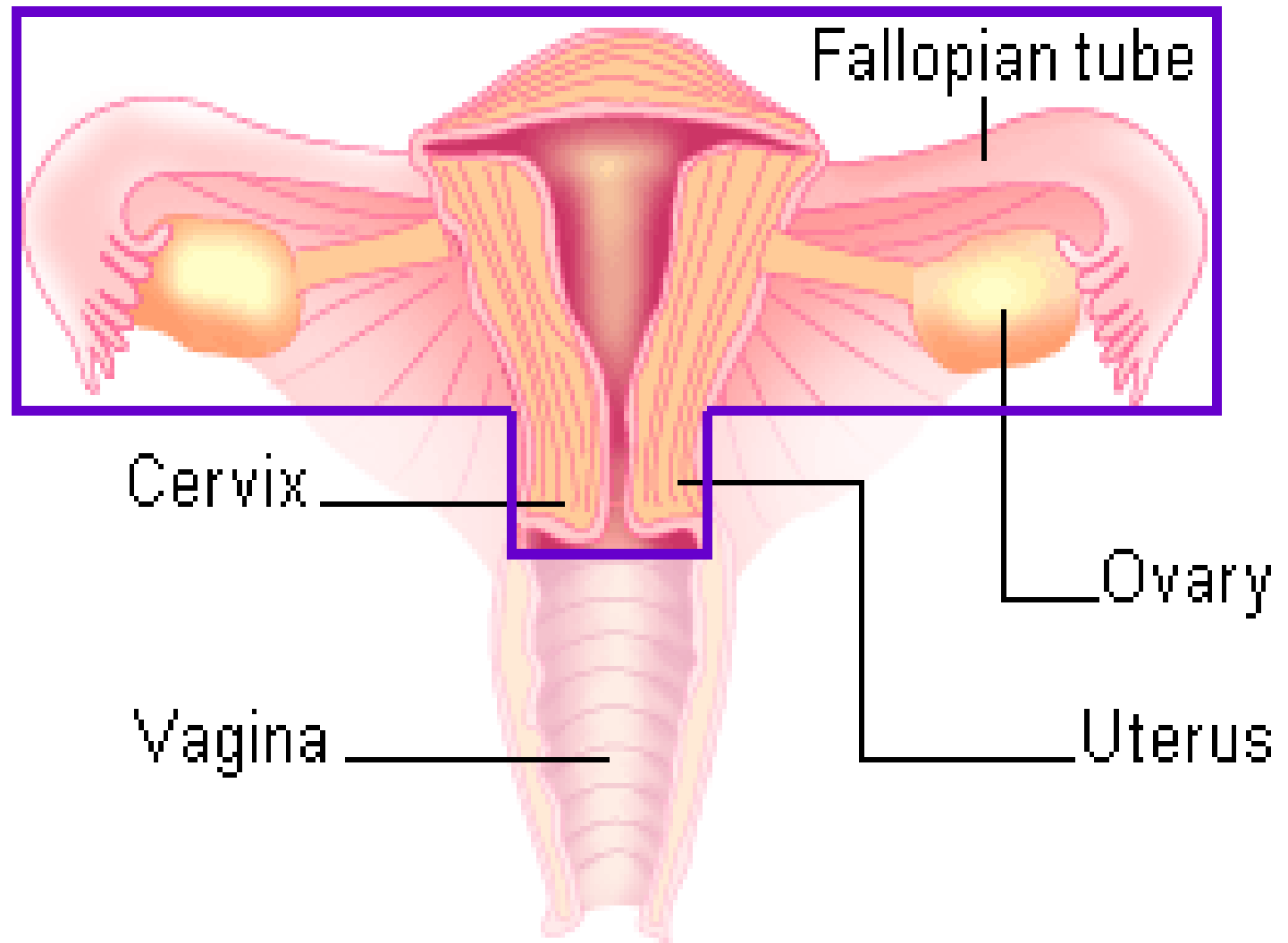
***Pentru stadiile precoce I si II
intervenția chirurgicală trebuie
să includă:***

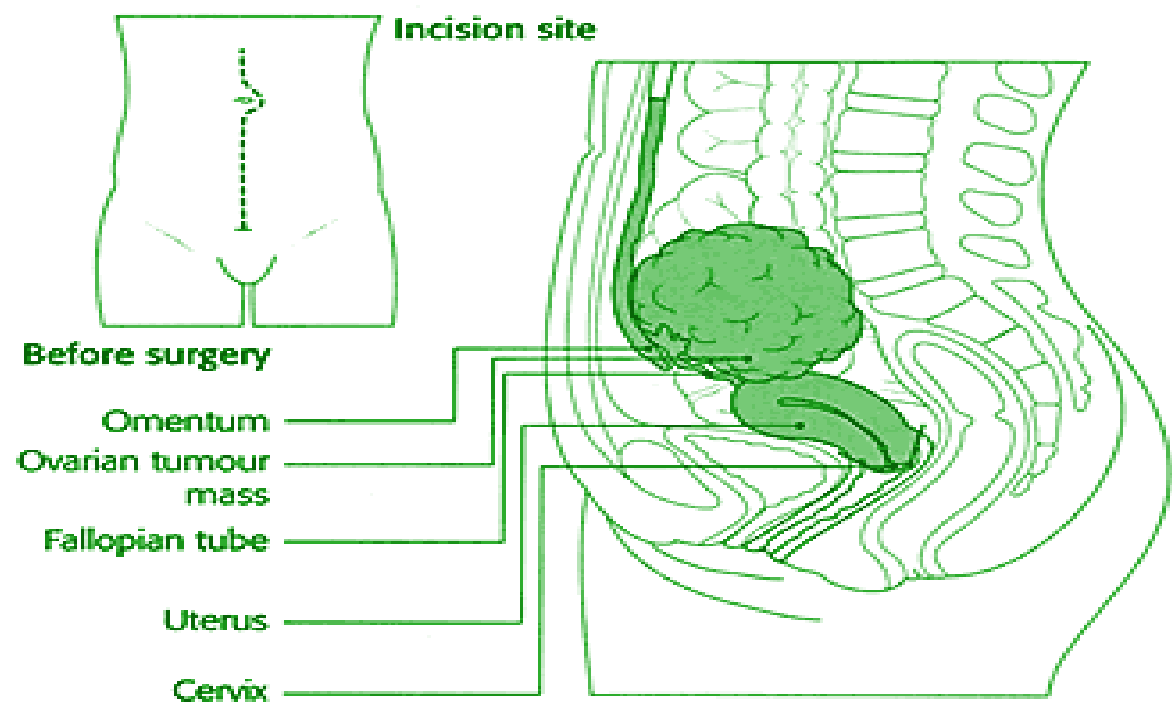
- histerectomie totala +***
- anexectomie-bilaterală***
- omentectomie,***
- biopsii din zonele de electie.***



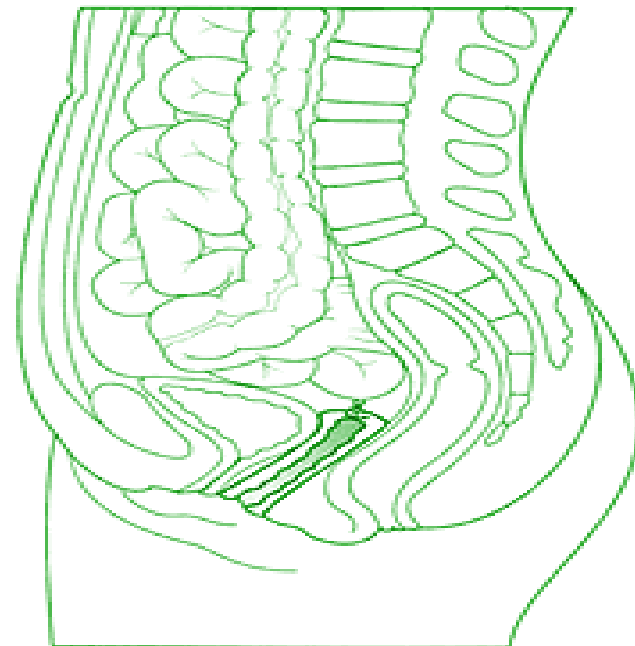


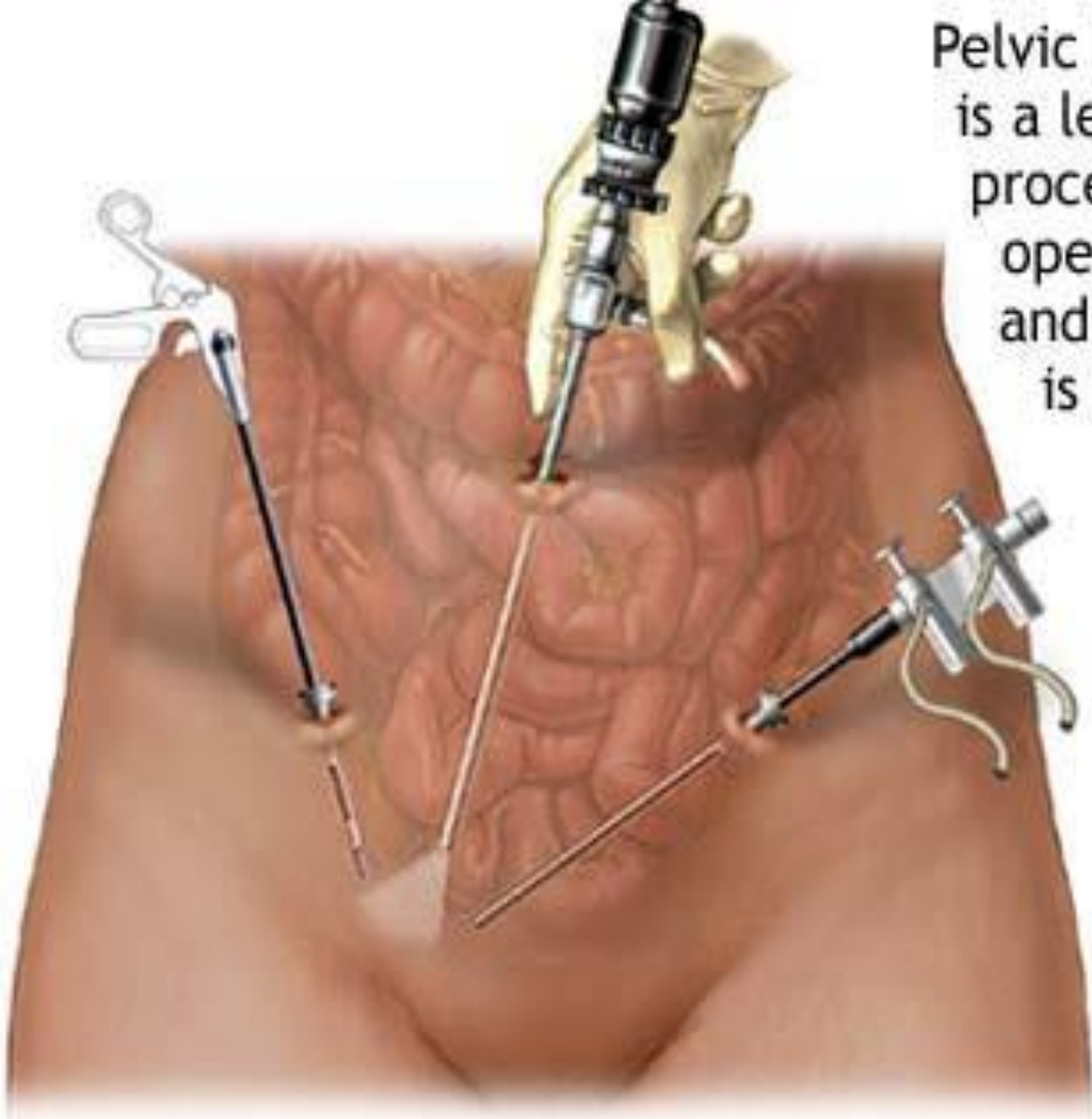
TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY and BILATERAL SALPINGO OOPHORECTOMY (TAH-BSO)





After surgery





Pelvic laparoscopy
is a less-invasive
procedure than
open surgery
and recovery
is quicker

*La pacientele tinere cu
tumori unilaterale (stadiul I a)
si histologie favorabilă,
pentru conservarea fertilității se indică
salpingo-ooforectomie unilaterală fără
risc de recurență.*

*Biopsia,,în pana,, a ovarului
controlateral este obligatorie.*

Stadiul I a/b ,G1

*Pentru tumori -cu
subtipuri histologice altele
decât cele cu celule clare,
chirurgia singură
este tratamentul adecvat.*

Stadiul I a/b, Ic

Pentru tumori slab diferențiate/

tip histologic cu celule clare, precum și

***stadiul I c tratamentul adecvat este
reprezentat de***

chirurgia optimală

și polichimioterapie adjuvantă.

Stadiul II-

Intervenția chirurgicală trebuie să îndepărteze procesul tumoral în totalitate;

-va fi urmată de polichimioterapie adjuvantă.

- ***Stadiul III***

***boala avansată – chirurgia trebuie
să includă histerectomia totală +
salpingo-ooforectomia bilaterală +
omentectomie***

***CITOREDUCȚIA maximală (să nu existe
noduli tumorali restanți > 1 -2 cm)***

Postoperator - polichimioterapie

Paclitaxel+ Carboplatin

. **Stadiul III**

- **Citoreductia optimala presupune o masa tumorală restantă sub 10% din volumul tumoral initial, iar diametrul tumorilor restante sub 2 cm;**

Masa tumorală reziduală reprezintă un factor de prognostic alături de:

-localizarea tumorilor restante

(fata inferioară a cupolelor diafragmatice, spații parieto-colice, capsula hepatică)

-invazia ggl.aortico-cavi

- **Postoperator se recomandă chimioterapia**

Opțiuni pentru chimioterapie:

- *Carboplatin AUC 7,5 + Paclitaxel 175 mg/m² - în 3 ore x 6 secvențe;*
- *Carboplatin AUC – 6 (sau Cisplatin 75 mg/m²) + Paclitaxel 185mg/m² - în 3 ore x 6 secvențe;*
- *Cisplatin 75 mg/m² + Paclitaxel 175 mg/m² – în 3 ore x 6 secvențe;*
- *Cisplatin 75 mg/m² + Paclitaxel 135 mg/m² – în 3 ore x 6 secvențe;*



Stadiul IV

Pacientele in stadiul IV obțin un avantaj in ceea ce privește supraviețuirea in cazul unei intervenții citoreductive maxime efectuate in cadrul laparatomiei inițiale.

La bolnavele tinere cu status de performanță bun, cu pleurezie ca singură localizare secundară sau cu metastaze de dimensiuni mici și fără disfuncții organice majore se indică intervenția chirurgicală.

CHIMIOTERAPIA



*Daca intervenția chirurgicală
nu este oportună
(pacientele nu se încadrează în criteriile
menționate)*

*diagnosticul poate fi confirmat
prin biopsie și se va indica administrarea
chimioterapiei.*

*Aceasta consta din regimuri similare celor
indicate pentru stadiului III de boală.*

EVALUAREA RASPUNSULUI TERAPEUTIC

- ***-ANTIGENUL CA 125 se corelează clar cu răspunsul tumorii la chimioterapie și cu supraviețuirea.***

Acesta se va repeta după secvența 6 de tratament.

- ***-TOMOGRAFIE COMPUTERIZATA***

BOALA RECURENTA :

- *Pacientele cu cancer ovarian care prezintă reluare de evoluție după un interval liber de boală de mai mult de 6 luni sunt considerate chimio-sensibile.*
- *De obicei aceste paciente sunt tratate cu un singur agent:
Carboplatin sau Paclitaxel,
Gemcitabina, Topotecan sau PCT*
- *Probabilitatea de raspuns la chimioterapie in caz de recidiva este corelata cu lungimea intervalului liber de boala*

Pentru paciențele care dezvoltă rezistență la reluarea tratamentului cu Cisplatin sau Paclitaxel, ratele de răspuns la tratamentul cu agenți chimioterapeutici de linia a 2 a sunt semnificativ mai scăzute.

Chimioterapicele antineoplazice care s-au dovedit a fi active în cancerele ovariene rezistente la sărurile de platină și Paclitaxel sunt: -

*Vinorelbina ,Topotecan, Etoposid p.o.,
Ifosfamida , Doxorubicina lipozomală ,
Gemcitabina*

□ ***Bevacizumab+ chimioterapie, urmat de monoterapie cu Bevacizumab in linia I-a in cancerul ovarian avansat a dus la rezultate superioare in PFS***

□ ***In caz de rezistenta la platina:***

Bevacizumab 15 mg/kgc/3sapt.

***-Paclitaxel dose-dense-80mg/m²
z1,8,15/3sapt.-6 cicluri;***

Terapia personalizata- vizeaza tumorile seroase cu mutatie BRCA- inhibitor PARP(poli ADP-ribose polymerase) sau tumorile cu supraexpresia BRAF low-grade

Olaparib –raspuns la 1/3 din pacientele pretratate cu mutatii BRCA;

Iniparib- a imbunatatit ratele de raspuns –PFS si OS

***Terapia hormonală a fost utilizată
la paciențele cu cancer ovarian refractar.***

***Majoritatea pacientelor cu răspuns terapeutic
aveau nivele crescute de receptori
estrogenici.***

***Terapia hormonală rămâne o opțiune
terapeutică discutabilă la paciențele
care nu pot tolera sau au făcut
tratament citostatic îndelungat cu regimuri
chimioterapice multiple, care au
devenit ineficiente***

- Tamoxifen – 20 mg/zi.

URMARIREA POST-TERAPEUTICA

- *Examenul fizic – include examinarea pelvină:*
- *-Ecografie pelvi –abdominala,*
- *-Rgr . Pulmonara*
- *-TOMOGRAFIE COMPUTERIZATA*
pelvi - abdominala + torace;
- *-ANTIGENUL CA 125*

VA MULTUMESC PENTRU ATENTIE!

