
CANCERUL OVARIAN

Epidemiologie

La nivel global, cancerul ovarian este al treilea cel mai frecvent neoplasm din sfera ginecologică, după cancerul cervical și cel de corp uterin. Dintre bolile maligne întâlnite la sexul feminin, acesta se situează pe locul 7, în ordinea frecvenței. Rata incidenței cancerului ovarian în Uniunea Europeană este 17/100000 și se menține în scădere în ultimele două decade.

Rata mortalității este de 12 cazuri/100000 femei/an, cancerul ovarian reprezentând a patra cauză de deces prin cancer la sexul feminin. În ciuda progreselor chirurgicale și în domeniul chimioterapiei, supraviețuirea la 5 ani a pacienților în stadiile III/IV de boală rămâne scăzută.

Cancerul ovarian este în principal o boală a femeilor în postmenopauză, vârsta medie în momentul diagnosticului fiind de 63 de ani. Riscul estimat de apariție a cancerului ovarian la care este expusă o femeie pe toată durata vieții sale este de aproximativ 1 la 54.

Factori de risc

- *Istoricul funcției de reproducere* – are o contribuție importantă la riscul de a dezvolta cancer ovarian pe toată durata vieții. Absența sarcinilor reprezintă un risc crescut de a dezvolta neoplazia, astfel: femeile nulipare au un risc mai ridicat față de cele cu un număr mai redus de sarcini, care, la rândul lor, prezintă un risc crescut comparativ cu femeile multipare. De asemenea, perioada genitală activă prelungită (menarha precoce și menopauza tardivă) pare să contribuie la creșterea riscului de cancer ovarian. Se consideră, așadar, că ovulația se corelează cu dezvoltarea cancerului ovarian.
- *Antecedentele heredo-colaterale* de cancer ovarian, mamar, al colonului, endometrial. De exemplu, femeile care au o rudă de gradul întâi cu cancer ovarian seros prezintă o creștere de peste două ori a riscului de cancer ovarian, în comparație cu femeile care nu au acest istoric familial.
- *Antecedentele personale patologice:* anexite/metroanexite cronice, endometrioză, sindromul ovarului polichistic, boala inflamatorie pelvină, hipotiroidism, hiperestrogenism, diabet zaharat.
- *Vârsta înaintată* – este unul dintre cei mai importanți factori de risc de a dezvolta cancer ovarian. De asemenea, există o prevalență ridicată a bolii neoplazice avansate la femeile în vârstă, în timp ce boala localizată este frecventă în cazul femeilor tinere.

- *Stilul de viață și dieta:* obezitatea este asociată cu risc crescut de a dezvolta cancer ovarian; femeile cu $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ prezintă un risc cu 30% mai mare decât femeile normoponderale, iar o treime din pacientele diagnosticate cu cancer ovarian sunt supraponderale. Se consideră că adipocitele reprezintă surse de energie pentru creșterea tumorală, promovând metastazarea. De asemenea, consumul crescut de grăsimi de origine animală, produse lactate, acid α -linolenic crește riscul pentru cancerul ovarian.
- *Factori genetici:* mutații ale genelor BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2 și PMS2 sunt responsabile de 10-15% din cazurile de cancer ovarian.

*Factori ce conferă **protecție** împotriva cancerului ovarian: contraceptivele orale, ligatura tubară, alăptarea, nașteri multiple, salpingectomia, histerectomia și supresia ovulației.*

Embriogeneza

Ovarul ia naștere din creasta genitală, o proeminență în cavitatea celomică acoperită inițial de epiteliul celomic (peritoneul primordial) care devine ulterior epiteliu germinativ și, mai târziu, epiteliul de înveliș al ovarului, pătrunzând în mezenchimul subiacent sub formă de invaginații ce vor deveni cordoane sexuale.

Ovarul, prin particularitățile sale ontogenetice complexe, conține în structura sa o multitudine de elemente de proveniență foarte diferită, unele cu potențial ridicat de malignizare. Tumorile ovariene prezintă o mare varietate histologică datorită:

- embriogenezei foarte complexe a ovarului;
- marii plasticități a organului cu numeroase remanieri morfologice și funcționale.

Tumorile ovariene pot apărea din orice celulă componentă structurilor histologice ovariene sau din celulele precursori ale acestora.

Clasificarea histopatologică a tumorilor ovariene:

- *Epiteliale* - majoritatea cazurilor de cancer ovarian au origine epitelială (aproximativ 90%), având următoarele subtipuri:
 - seros
 - endometrioid
 - cu celule clare
 - mucinos
 - Brenner (cu celule tranziționale)
 - tumori epiteliale mixte
 - nediferențiat
 - *neclasificat*
- *Mezenchimale și ale cordoanelor sexuale*
 - tumori cu celule Sertoli-Leydig
 - tumori cu celule de granuloasă
 - androblastoame
 - ginandroblastoame
 - neclasificate
- *Embrionare* - cu celule germinale
 - disgerminom
 - coriocarcinom
 - carcinom embrionar
 - tumora sinusului endodermal
 - poliembrioma
 - teratoame (imatur, matur)
 - tumori mixte

Tumorile *borderline* (cu potențial malign scăzut) tind să apară la femei în premenopauză și rămân localizate la nivelul ovarului o perioadă îndelungată. Acestea nu pot fi clasificate drept benigne sau maligne. Diseminarea metastatică este posibilă.

Evoluție naturală

- Diseminarea pe cale peritoneală – carcinomatoza peritoneală - cea mai frecventă explicată prin originea embriologică comună între epiteliul de înveliș al ovarului și peritoneu.

- Diseminarea pe cale limfatică la nivelul ganglionilor pelvini și lombo-aortici, dar și transdiafragmatic;
- Diseminarea pe cale hematogenă – rară – metastazarea la nivel hepatic, pulmonar și cerebral.

Ascita neoplazică - frecventă în cancerul ovarian

Mecanisme de apariție:

- 1) secreția de către celulele maligne a unui factor ascitogen care determină creșterea permeabilității capilarelor peritoneale, rezultând o mărire a transudatului peritoneal;
- 2) scăderea procesului de reabsorbție limfatică transdiafragmatică - urmare a obstrucției barierei endoteliu-mezoteliu capilar limfatic, inițial prin inflamație, ulterior prin microtrombi tumorali;
- 3) asocierea ambelor mecanisme - creșterea permeabilității pentru macromoleculele proteice la nivelul compartimentului capilar peritoneal și scăderea reabsorbției la nivelul limfaticelor diafragmatice;
- 4) transudarea excesivă ca urmare a creșterii presiunii coloid-osmotice cu atragerea apei în peritoneu (lichidul peritoneal normal are un conținut proteic reprezentând 60% din proteinele totale; în cancerul ovarian epitelial conținutul proteic ajunge la 90%);
- 5) tumorile ovariene gigante exercită compresii pe sistemul cav, determinând apariția ascitei prin creșterea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor peritoneale.

Diagnostic

Procentul ridicat al pacientelor care se prezintă cu boala malignă în stadiu avansat, precum și rata crescută a mortalității nu sunt cauzate numai de lipsa testelor de screening, ci și de simptomatologia nespecifică a acestei boli. Cancerul ovarian limitat la nivelul ovarului poate fi oligosimptomatic sau chiar asimptomatic, astfel diagnosticul clinic în stadiul incipient este foarte dificil. Simptomele apar cel mai frecvent în stadiile avansate ale bolii.

Diagnostic clinic

Simptomatologie:

- simptomatologie digestivă nespecifică:
 - dispepsie
 - greață
 - anorexie
 - meteorism
 - constipație
 - diaree
 - senzație de sațietate precoce
 - ocluzie intestinală – prin carcinomatoză peritoneală
- durere abdominală și pelvină;
- scădere ponderală;
- tulburări ale ciclului menstrual;
- sângerări vaginale;
- simptomatologie urinară:
 - disurie
 - polakiurie
- dispnee, tuse – rar, prin pleurezie malignă sau embolie pulmonară;

Examenul clinic:

- tumoră anexială /utero-anexială;

- abdomen destins, matitate declivă (prin ascită sau mase abdominale);
- tumori abdominale (carcinomatoza peritoneală);
- pleurezie - extensia bolii dincolo de diafragm, către cavitățile pleurale;
- adenopatii în regiunea inghinală, axilară sau în fosa supraclaviculară;
- edem al membrelor inferioare – prin hipoalbuminemie sau tromboze.

Sindroame paraneoplazice:

- neurologice: neuropatie periferică, demență, ataxie cerebeloasă;
- sindrom Cushing;
- hipercalcemie;
- tromboflebită.

Diagnostic paraclinic

- **Examenul biologic:** analize uzuale alături de dozarea nivelului seric al **CA 125** în cazul suspectării unui cancer ovarian epitelial; acest marker nu este specific pentru cancerul ovarian, având valori ridicate și în afecțiuni benigne (chisturi ovariene, endometrioza, boală inflamatorie pelvină) sau maligne din afara sferei genitale (cancer mamar, pulmonar, pancreatic sau de colon); determinarea valorilor CEA (antigenului carcinoembrionar) și ale CA 19-9 (valori crescute ghidează diagnosticul către o boală malignă gastrointestinală și indică efectuarea unei colonoscopii, în special dacă raportul CA 125/ CEA este ≤ 25); β -hCG (gonadotropina corionică umană), AFP (alfa fetoproteina) și LDH (lactat dehidrogenaza) sunt markeri utile în identificarea tumorilor de origine embrionară;
- **Ecografie abdominală și pelvină** – este, de regulă, prima investigație imagistică recomandată; prezența unei leziuni de dimensiuni >8 cm, a chisturilor multiloculare, a proiecțiilor papilare solide, a septurilor interne neregulate și a ascitei sugerează o leziune malignă;
- **Ecografia transvaginală** - îmbunătățește vizualizarea structurilor ovariene;
- **Tomografia computerizată (CT) abdominală și pelvină** este utilizată de rutină pentru stabilirea extensiei bolii; **CT toracică** identifică eventuale revărsate pleurale, precum și diseminarea supradiafragmatică a bolii;
- **Radiografia toracică.**

Diagnostic de certitudine

Există o categorie de paciente care prezintă ascită în cantitate mare concomitent cu prezența uneia sau mai multor tumori pelvine și la care diagnosticul de malignitate se stabilește prin **examenul citologic al lichidului de ascită** și se corelează cu examenul imagistic (CT) și valoarea markerului tumoral CA 125. Diagnosticul de certitudine al cancerului ovarian epitelial necesită intervenție chirurgicală exploratorie - laparotomie cu examinarea cât mai completă a cavității abdominale. Dacă boala este aparent limitată la ovare, se impune **biopsia** peritoneului diafragmatic, a spațiilor paracolice, peritoneului pelvin, ganglionilor para-aortici și a celor pelvini, omentului infracolic, alături de lavajul peritoneal. Astfel de intervenții chirurgicale trebuie efectuate de un ginecolog specializat în ginecologie oncologică. Dacă intervenția chirurgicală nu este posibilă, se recomandă efectuarea unei biopsii sub ghidaj imagistic sau pe cale laparoscopică. Diagnosticul patologic trebuie făcut în concordanță cu clasificarea OMS.
