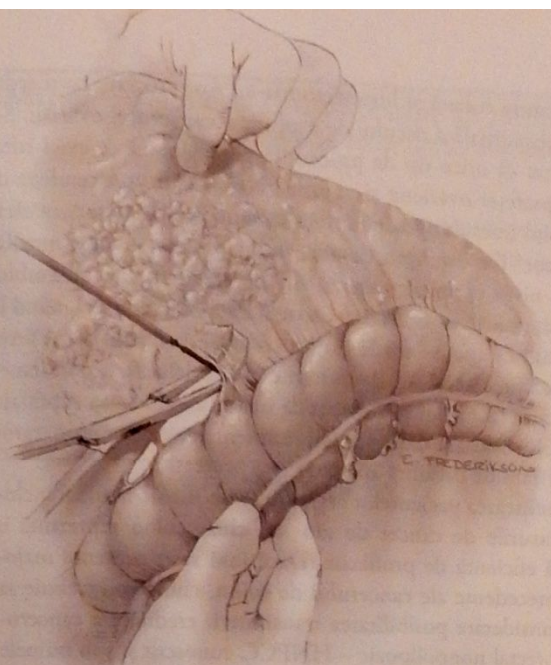


CAPITOLUL 35

Cancerul epitelial ovarian



EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC	853
CANCERUL DE SÂN ȘI CANCERUL OVARIAN EREDITAR	854
PROFILAXIA	856
TUMORI CU POTENȚIAL SCĂZUT DE MALIGNIZARE (LMP)	857
CANCERUL EPITELIULUI OVARIAN	859
PATOGENEZA	859
DIAGNOSTICUL	859
ROLUL GENERALISTULUI	861
PATOLOGIE	862
MODELE DE METASTAZARE	867
MANAGEMENTUL CANCERULUI OVARIAN AFLAT ÎN STADII ÎNCIPIENTE	868
MANAGEMENTUL CANCERULUI OVARIAN AVANSAT	870
MANAGEMENTUL PACIENTELOR ÎN REMISIUNE	872
FACTORI PROGNOSTICI	873
MANAGEMENTUL CANCERULUI OVARIAN RECURENT	873
AMELIORAREA STADIILOR TERMINALE ALE CANCERULUI OVARIAN	874
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	874

Cancerul ovarian, principalul responsabil al unui număr considerabil de decese în SUA, reprezintă unul dintre cele mai grave patologii ginecologice actuale, mai sever poate decât toate cazurile gineco-oncologice combinate. Global, mai mult de 225 000 de femei sunt diagnosticate, în diferite stadii. Dintre acestea, aproape 140 000 mor anual datorită carcinoamelor epiteliale ovariene, care reprezintă 90-95% din numărul total de cazuri, incluzând și tumorile de graniță cu potențial malign mai scăzut. Restul de 5% includ tumori ale celulelor germinative dar și ale stromei cordoanelor germinative descrise în cap. 36, p. 879. Datorită similitudinii cu carcinoamele peritoneale primare dar și cu cancerule de trompă uterină, ele sunt incluse în această categorie pentru simplificare.

Aproximativ un sfert dintre paciente sunt diagnosticate în stadiul I al bolii și pot avea parte de o evoluție favorabilă și un prognostic bun pe termen lung. Cu toate acestea nu există teste de screening specifice și nici suficiente simptome edificatoare pentru o depistare facilă, precoce. Ca și o consecință, două treimi dintre paciente sunt diagnosticate în stadii avansate și agresive de cancer. Chirurgia paliativă, urmată de chimioterapie, oferă ca rezultat remisiunea clinică. Cu toate acestea, aproximativ 80% dintre paciente dezvoltă recidive care în cele din urmă se vor solda cu evoluția nefavorabilă a bolii și deces.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

În SUA, una din 78 de femei (1,3%) va dezvolta cancer ovarian de-a lungul vieții. Datorită scăderii incidenței la începutul anilor 90, cancerul ovarian a devenit al nouălea tip de cancer ca frecvență în rândul femeilor. În 2011, 21 990 de cazuri noi sunt estimate să se dezvolte numai în SUA. Cu toate acestea, puține paciente sunt diagnosticate precoce și vindecate complet. Ca și rezultat se estimează 15460 de cazuri de deces în viitorul apropiat, amplasând astfel cancerul ovarian pe poziția a 5-a din punct de vedere al fatalității. Vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului este de aproximativ 60 de ani.

TABELUL 35-1. Factori de risc ce favorizează apariția cancerului epitelial ovarian

Nuliparitatea
Menarha prematură
Menopauza târzie
Rasa- femeile de culoare albă sunt mai mult expuse
Vârsta înaintată
Reședința în America de Nord sau Europa de Nord
Istoric familial
Istoric personal care să includă cancerul de sân
Fundal etnic (evreiesc, european, islandic, maghiar)

Abreviere după Schorge 2010a, cu permisiune.

Numeroși factori genetici, de mediu și de reproducere sunt asociați cu incidența acestui cancer. Cel mai important factor poate fi considerat istoricul familial și incidența cancerului de sân sau ovarian în rândul membrilor familiei, determinând deci o anumită predispoziție genetică moștenită, regăsită în rândul a 5-10% dintre pacientele diagnosticate cu cancer ovarian. Incidența cancerului ovarian se triplează în rândul pacientelor ce prezintă antecedente oncologice în rândul rudelor de prim grad: soră, mamă, fiică. Restul de 90-95% dintre paciente nu prezintă factori genetici implicați în etiopatogenie dar afișează cicluri ovulatorii întrerupte de-a lungul anilor fertili (Pelucchi 2007). Prin stimularea repetată a suprafeței epiteliale ovariene se produc transformări maligne.

Nuliparitatea este asociată cu perioade lungi de ovulații repetate iar pacientele fără copii dezvoltă risc dublu de dezvoltare a acestui tip de cancer, la fel ca și cele cu infertilitate. Deși cauzele sunt neclare, predispoziția genetică reprezintă un factor declanșator mai frecvent decât efectul iatrogen al ovulației induse medicamentos. De exemplu, femeile tratate pentru infertilitate care reușesc să ducă o sarcină la termen nu prezintă risc crescut de declanșare a cancerului ovarian. În general, riscurile scad cu fiecare naștere naturală, stagnând însă la femeile cu peste 5 nașteri. O teorie interesantă ce explică efectul protector al acestui fenomen constă în faptul că nașterile repetate induc rejectia celulelor ovariene premaligne.

Menarha timpurie precum și menopauza întârziată sunt de asemenea asociate cu un risc crescut de cancer ovarian. În contrast, alăptatul prezintă un efect protector datorită prelungirii amenoreei. De asemenea prin prevenirea ovulației prin administrare de contraceptive orale pe termen lung scade riscul de apariție al cancerului ovarian cu peste 50%. Durata protecției față de procesul cancerigen durează până la 25 de ani de la ultima utilizare. În contrast, înlocuirea tratamentului cu produse pe bază de estrogen crește riscul asociat.

În rândul clasificării rasiale, femeile de culoare albă prezintă cea mai mare incidență dintre toate grupările etnice. Comparativ cu cele de culoare neagră sau de origine hispanică riscul este cu 30-40% mai crescut. Deși cauzele exacte sunt necunoscute, discrepanțele rasiale pot reprezenta principala diferență dintre rezultatele intervențiilor chirurgicale ginecologice la aceste tipuri de paciente.

Ligatura tubară și histerectomia au fost asociate cu o reducere substanțială a riscului de evoluție a cancerului ovarian. S-a constatat că orice tip de procedură ginecologică ce evită iritarea suprafeței ovariene și abordează ovarul prin ascendenți de la nivelul tractului genital inferior manifestă de asemenea efect protector. De exemplu, femeile care folosesc în mod regulat la nivel perineal prezintă un risc crescut. Per ansamblu, incidența cancerului ovarian crește o dată cu vârsta, stagnând la 70 de ani ca apoi să scadă în jurul vârstei de 80 de ani. Vârsta înaintată precum și zonele puternic industrializate expun femeile acțiunii factorilor genetici și de mediu ce alterează suprafața epitelului ovarian. Consumul de alimente bogate în fibre, caroten și vitamine prezintă aparent efect protector.

Identificarea pacientelor ce prezintă un istoric familial incluzând cazurile de cancer de sân sau chiar colon reprezintă o metodă eficientă de profilaxie. Dacă însă sunt prezente majoritar antecedente ale cancerului de colon, clinicienii trebuie să ia în considerare posibilitatea transmiterii ereditare a cancerului colorectal nonpolipozic – HNPCC cunoscut și sub numele de sindrom Lynch. Pacienții cu acest sindrom prezintă un risc de apariție a cancerului de colon de 85% și a celui ovarian de 10-12%.

Cancer ovarian și de sân ereditar

Screening genetic

Mai mult de 90% dintre cazurile de cancer ovariene moștenite rezultă din mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2. Așadar, orice pacientă ce prezintă un risc personal mai mare de 20-25% ar trebui îndrumată spre realizarea unui screening genetic pentru evaluarea riscurilor (tabel 35-2), la fel ca și cele ce prezintă o predispoziție moștenită.

Screeningul genetic se realizează prin construirea unui arbore genealogic genetic complet și cuprinzător și apoi prin folosirea unor modele de populații validate. Printre acestea se numără programe precum BRCAPro și Tyrer-Cuzick, care evaluează riscul individual de purtător al unor mutații în genele BRCA1 și BRCA2.

Genele BRCA1 și BRCA2

Acestea reprezintă două gene supresoare tumorale ce realizează transcripția pentru producerea proteinelor BRCA1 și BRCA2. Aceste două proteine interacționează cu proteine de recombinare sau cu proteine reparatoare ale ADN-ului pentru a menține structura cromozomală intactă. Mutațiile genelor conduc la alterarea funcțională a structurii proteinelor, rezultând instabilitate genetică și celule predispuse unui risc crescut de transformare malignă. BRCA1 aparține cromozomului 17q21, fiind în mai mare măsură responsabilă de apariția cancerului ovarian spre deosebire de BRCA2, localizată pe cromozomul 13q1, a cărei mutație este de asemenea implicată în etiopatogenie. Riscul de apariție a cancerului ovarian în prezența unor mutații ale acestor gene este de 65-74%. Ambele se transmit autosomal dominant însă au penetranță variabilă. În esență, un purtător al acestor mutații genice are șanse de 50% de transmitere a genului.

TABELUL 35-2. Paciente cu risc mai mare de 20-25% de a avea o predispoziție genetică către cancer de sân sau ovarian, cărora li se recomandă o evaluare din punct de vedere genetic a riscurilor/ li se recomandă un screening genetic

Femei cu antecedente personale de cancer ovarian (chiar și peritoneal sau tubar) și de sân
Femei având cancer ovarian și o rudă apropiată (de prim grad) ce prezintă cancer de sân înainte de 50 de ani sau cancer ovarian la orice vârstă
Femei având cancer ovarian la orice vârstă însă cu origini etnice în comunitatea evreiască Ashkenazi
Femei având cancer de sân înainte de 50 de ani și o rudă de prim grad având cancer ovarian la orice vârstă sau chiar o rudă de sex masculin având cancer de sân la orice vârstă
Femei având origini etnice în comunitatea Ashkenazi și cancer de sân înainte de 40 de ani
Femei având rude de prim grad sau chiar de al doilea grad cu mutații BRCA1 și BRCA2

După Lancaster, 2007, cu permisiune.

Testarea genetică

Scopul evaluării îl constituie identificarea delețiilor mutagene ale genelor BRCA1 și BRCA2 pentru a se interveni chirurgical-profilactic. Există 3 posibilități de finalizare ale testării. O testare pozitivă sugerează prezența unei deleții, dintre care cele mai comune se regăsesc sub acronimul de „mutații evreiești”: 185delAG sau 5382insC la nivelul BRCA1 și 6174delT la nivelul BRCA2. Fiecare deleție alterează semnificativ secvența aminoacizilor rezultând alterarea morfofuncțională a proteinelor tumoral supresoare.

O altă posibilitate de finalizare a testului o constituie detectarea alterărilor cu semnificație clinică incertă, având fie o posibilă semnificație patologică, fie doar polimorfisme prin schimbarea ne semnificativă a unui singur aminoacid. Astfel de modificări se regăsesc în aproximativ o treime dintre rezultatele testelor genetice pentru BRCA1 și în jumătate dintre rezultatele testelor pentru BRCA2. Datorită incertitudinilor aferente acestor teste, consultul genetic al pacienților se bazează pe analiza istoricului familial.

A treia variantă de finalizare a testului genetic o constituie răspunsul negativ sau chiar fals negativ în 10% din cazuri datorită dimensiunii relativ mari a genelor BRCA1-BRCA2.

TABELUL 35-3. Paciente cu risc mai mare de 5-10% de a avea o predispoziție genetică către cancer de sân sau ovarian, cărora li se recomandă o evaluare din punct de vedere genetic a riscurilor/ li se recomandă un screening genetic^a

Femei cu cancer de sân mai devreme de 40 de ani
Femei având cancer bilateral de sân (în mod particular dacă primul cancer de sân a apărut înainte de 50 de ani)
Femei având cancer de sân înainte de 50 de ani și o rudă apropiată (de prim, second, tert grad) având cancer de sân înainte de 50 de ani
Femei cu origine etnică în comunitatea Ashkenazi având cancer de sân înainte de 50 de ani
Femei având cancer de sân sau ovarian la orice vârstă și două sau mai multe rude apropiate având cancer de sân la orice vârstă (în mod particular dacă cancerul a apărut înainte de 50 de ani)
Femei neafectate dar care au rude apropiate având una sau mai multe dintre caracteristicile enumerate anterior

^aÎn familii unde reprezentanta feminină este scăzută în rândul rudelor apropiate se poate lua în considerare evaluarea genetică chiar și în cazuri izolate de cancer de sân apărut după 50 de ani sau în cazuri izolate de cancer ovarian, tubare sau peritoneale la orice vârstă.

După Lancaster, 2007, cu permisiune.

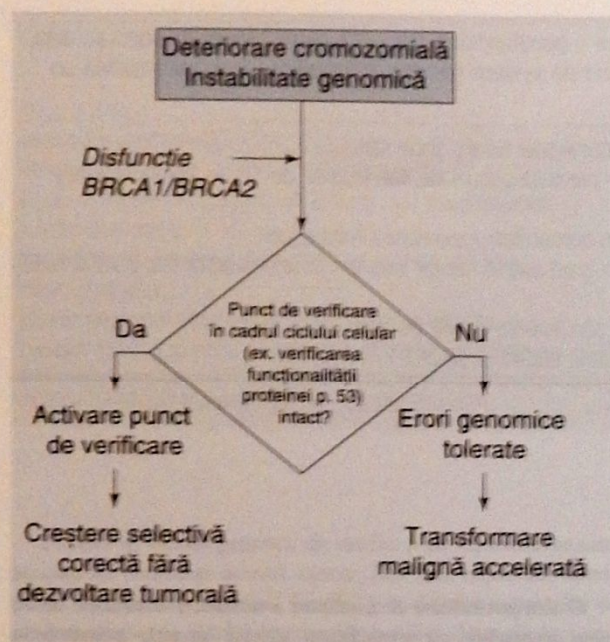


FIGURA 35-1 Diagrama descriind rolul mutației BRCA în dezvoltarea tumorală. Celulele având ADN-ul modificat sunt frecvent blocate la nivelul punctelor de verificare din cadrul ciclului celular și au inhibată proliferarea spre mitoză. Dacă aceste puncte de verificare sunt nefuncționale, erori genomice pot fi tolerate, ducând ulterior la transformare malignă. (Modificat după Scully, 2000, cu permisiune.)

PROFILAXIA

Screeningul cancerului ovarian

În ciuda efortului depus, nu există certitudinea scăderii ratelor mortalității prin realizarea testelor de screening: markeri serologici, ultrasonografie, examinare pelvină. Sute de markeri serologici au fost identificați, însă niciunul nu sunt suficient de specifici pentru a asigura acuratețea screeningului.

Paciente cu risc înalt

Testele de screening se adresează majoritar femeilor cu un istoric familial bogat în antecedente oncologice. În cele mai multe dintre cazuri sunt măsurate nivelele antigenului CA 125 și/sau este realizată o ultrasonografie transvaginală însă cu succes limitat. Așadar, purtătorii mutațiilor genelor BRCA1 și BRCA2 care nu doresc chirurgie profilactică pot apela la strategii de screening ce combină examinarea pelvisului cu ultrasonografie transvaginală și testarea nivelelor antigenului CA125.

CA125 este o glicoproteină sintetizată de celulele epitelului ovarian modificat, indicând prezența fie a unor tumori maligne fie a unor benigne. Adesea este secretată în chisturi. În cazul tumorilor benigne, CA125 se poate acumula în fluidul chistic iar arhitectura anormală a țesutului malign va permite eliberarea antigenului în circulație.

De unul singur acest antigen nu este suficient pentru stabilirea unui diagnostic. Recent un algoritm de calculare a riscului de apariție a cancerului ovarian a fost dezvoltat. Acesta

poartă numele de ROCA și se bazează pe măsurători la intervale regulate ale nivelurilor antigenului CA125. Dacă algoritmul va indica o șansă de apariție mai mare de 1% pacienta este îndrumată către efectuarea unei ultrasonografii transvaginale pentru a stabili dacă este necesară o intervenție suplimentară.

Populația generală

Deoarece nu există teste suficient de precise în vederea detectării timpurii a acestui tip de cancer, screeningul simplu de rutină nu este recomandat femeilor aflate la un nivel de risc mediu, recomandându-se însă efectuarea algoritmului ROCA urmat de ultrasonografie transvaginală pentru confirmare. Algoritmul combinat cu ultrasonografia a demonstrat o predictibilitate pozitivă de aproximativ 35%, de 10 ori mai mare comparativ cu rezultatele screeningului de rutină combinat cu metoda ultrasonografică.

Pentru a evalua eficacitatea, costul, morbiditatea, complianța și convenabilitatea unui screening ROCA bazat pe CA125 și ultrasonografie, s-a realizat un studiu clinic randomizat pe 202.638 pacienți. Femei asimptomatice, cu risc mediu, aflate în postmenopauză, cu vârsta între 50 și 74 de ani, fără a urma vreun tratament, au fost în mod randomizat împărțite în două grupuri. Pacientele din primul grup au urmat screening-ul anual de CA125, plus ecografie transvaginală ca testare de linia a doua, în cazul în care interpretarea ROCA a indicat acest lucru. Pacientele din al doilea grup au urmat screening anual plus ecografie transvaginală. Abordarea ghidată de ROCA a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 35%, de 10 ori mai mare decât cea a ecografiei anuale (2%).

Deși în acest studiu ecografia ghidată de ROCA a demonstrat a fi fiabilă, screeningul este încă în curs de desfășurare, rezultatele fiind așteptate pentru a determina dacă există vreun efect semnificativ asupra mortalității (Menon, 2009).

Biomarkeri noi și proteomica

S-au identificat diferiți biomarkeri noi în vederea dezvoltării testelor de screening pentru identificarea timpurie a cancerului ovarian. Mulți au fost evaluați în combinație cu CA125 sau separat. Noii biomarkeri, deși par promițători, necesită numeroase teste de validare a funcționalității lor.

Un exemplu notabil bazat pe un studiu preliminar realizat în 2002 ne oferă deschiderea către tehnologia proteomică, un domeniu născând și promițător, oferind speranță în vederea detectării stadiilor incipiente ale cancerului ovarian. Profilând pattern-urile a sute de proteine cu sensibilitate și specificitate crescute într-o singură direcție, și anume înspre realizarea unui test cu o acuratețe ridicată, precum OvaCheck, se poate distinge precis un stadiu incipient al cancerului.

Un alt test mai recent, Ova Sure Blood test, a generat de asemenea mult entuziasm. Bazându-se pe evaluarea simultană a șase parametri: leptina, osteopontina, insulin-like growth factor II, macrophage inhibitory factor și CA125, odată cu folosirea acestui test s-au remarcat nivele de acuratețe înalte în ceea ce privește specificitatea detectării cancerului ovarian.

În acest moment, noile metode de diagnostic amintite anterior se află încă în stadiul de trial-and-error, fiind departe de implementarea în practica clinică de rutină.

Examenul fizic

Pentru viitorul apropiat, singura recomandare pentru pacienții asimptomatici în vederea prevenirii cancerului ovarian o reprezintă examinarea anuală a pelvisului, care ocazional poate facilita stabilirea diagnosticului de cancer ovarian însă, din păcate, când acesta este deja în stadii avansate.

Chemoprevenție

Utilizarea contraceptivelor orale este asociată cu scăderea cu până la 50% a riscului de dezvoltare a cancerului ovarian. Cu toate acestea, pe termen scurt, există un risc crescut de apariție a cancerului de sân și a cancerului cervical.

Chirurgia profilactică

Singura modalitate certă de prevenire a dezvoltării cancerului ovarian o reprezintă cea chirurgicală și anume ovariectomia. De asemenea, se recomandă și extirparea trompelor uterine în cazul pacientelor cu risc crescut. În cazul purtătoarelor de BRCA1 și BRCA2 modificate, se recomandă salpingo-ovariectomie bilaterală (BSO) profilactică, în cursul copilăriei sau la vârsta de 35 de ani. În astfel de cazuri, cancerul ovarian este prevenit în proporție de 90-95%. Femeile cu HNPCC (Cancer Colorectal Non-Polipozic Ereditar) prezintă reușite în proporție de 100%.

Pentru ca profilaxia să fie eficientă în momentul operației, ovarele trebuie să fie încă normale. Cu toate acestea, în cazul a 5% dintre purtătoarele genelor mutante care sunt supuse unei BSO, ovarele prezintă modificări de transformare malignă neseizate anterior sau în timpul procedurii chirurgicale. Trompele uterine reprezintă principalul sediu al modificărilor maligne oculte detectate în timpul operației profilactice. Pentru contracararea acestei posibilități: examene citologice, biopsii peritoneale precum și mostre omentale sunt colectate permanent în timpul operației. În cazul BSO profilactice, ovarele și trompele uterine sunt riguros verificate conform unui protocol patologic strict, crescând vertiginos șansele de detectare a unor formațiuni maligne oculte tubare sau ovariene. BSO profilactică nu afectează major calitatea vieții, însă induce menopauză prematură, și efectele asociate ale acesteia: efecte vasomotorii și simptome urogenitale, declin al interesului sexual precum și osteoporoză. Aceste efecte pot fi contrabalansate prin terapie cu estrogeni, însă nu de fiecare dată în mod eficient. De asemenea, BSO profilactică scade riscul pacientelor de apariție a cancerului de sân cu aproximativ 50%. Efectul protector se manifestă puternic în cadrul pacientelor aflate înaintea menopauzei.

Histerectomia devine obligatorie dacă BSO profilactică este efectuată pacientelor cu sindrom HNPCC, datorită coexistării riscurilor de cancer endometrial, însă nu este cerută purtătoarelor de gene BRCA modificate. Teoretic, lăsarea pe loc a uterului presupune existența unui țesut rezidual ovarian, care ar putea să se transforme în cancer ovarian. În practică, acest lucru nu este demonstrat. Nu există suficiente probe pentru care să putem asocia prezența genelor BRCA mutante cu riscuri crescute de dezvoltare a neoplasmului endometrial. Aceste riscuri cresc în cazul pacientelor cărora li se administrează Tamoxifen pentru

tratarea cancerului de sân sau în cadrul chemoprevenției cancerului de sân.

TUMORI CU POTENȚIAL SCĂZUT DE MALIGNIZARE - LMP

Între 10 și 15% dintre cancerele de epiteliu ovarian prezintă caractere histologice și biologice intermediare, comune atât chisturilor ovariene clare, benigne, cât și carcinoamelor puternic invazive. Acestea poartă numele de „tumori borderline”, al căror diagnostic și management optim devine frecvent problematic. Nu sunt considerate ca fiind ereditare, ele putându-se dezvolta la orice vârstă, în medie apărând în jurul vârstei de 40 de ani, spre deosebire de carcinoamele ovariene invazive a căror vârstă de debut survine cu 15 ani mai târziu.

Patologie

Din punct de vedere histologic, LMP-urile se diferențiază de chisturile ovariene benigne prin cel puțin două din următoarele caracteristici: nucleu atipic, stratificarea epitelului, formarea de proiecții microscopice papilare, pleomorfism celular sau activitate mitotică intensă. Spre deosebire de carcinoamele invazive, LMP-urile nu prezintă invazie stromală. Cu toate acestea, aproape 10% din LMP-uri prezintă microinvazie definită sub forma unor focare cu diametru mai mic de 3 mm, cuprinzând mai puțin de 5% din tumoră. Datorită unor astfel de subtilități este dificil de diferențiat și diagnosticat o LMP.

Aspecte clinice

LMP-urile ovariene se prezintă la examenul clinic în aceeași manieră ca și alte mase tumorale ce aparțin ovarului. Paciente pot prezenta durere pelvină și senzație de distensie la nivelul pelvisului. Alternativ o masă asimptomatică poate fi palpată în cursul unei examinări pelvine de rutină. Aceste tumori sunt detectate ocazional în cursul fie a unei examinări ultrasonografice obstetricale fie în timpul delivrenței.

Ca și alte tumori ovariene, dimensiunea variază în limite largi între 1 cm (dimensiunea unei tumori seroase) și 30 de cm (aproape de mărimea unei tumori mucinoase ce umple întregul abdomen). Preoperator nu există vreun aspect ultrasonografic patognomonic specific și nici nivele serice CA125 specifice. În astfel de cazuri se recomandă realizarea unui CT abdomino-pelvin sau pelvin pentru excluderea ascitei sau caking-ului omental, aspect sugestiv pentru un cancer ovarian tipic.

Tratamentul

Intervenția chirurgicală reprezintă piatra de temelie a managementului tumorilor de tip LMP. Planificarea operatorie variază în funcție de circumstanțe iar pacientele trebuie să beneficieze de evaluare terapeutică permanentă, și să fie pregătite oricând pentru o îndepărtare integrală a masei ovariene. De multe ori se recomandă o abordare laparoscopică.



FIGURA 35-2 Tumoră seroasă la limita/de graniță/borderline denumită și tumoră seroasă sau LMP – tumoră cu potențial de malignizare scăzut. Tumorile seroase prezintă epiteliu asemănător epiteliului tubar. În contrast cu chist – adenoamele seroase benigne, tumorile seroase de graniță/la limita/borderline sunt caracterizate din punct de vedere microscopic prin prezența proliferării epiteliale și atipie citologică medie spre moderată. În această imagine cu rezoluție scăzută a unei tumori seroase la limita/borderline chisturile sunt tapetate de celule seroase plate cu densificări locale, semn al proliferării masive. (Fotografie cu contribuția Dr. Raheela Ashfaq.)

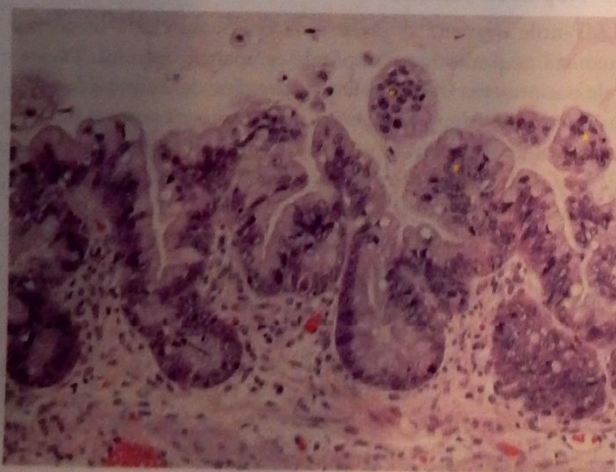


FIGURA 35-3 Tumoră la limita/borderline mucinoasă denumită și tumoră mucinoasă cu potențial de malignizare scăzut LMP. Aceste tumori se diferențiază de chist-adenoamele mucinoase benigne prin prezența proliferării epiteliale și nucleilor atipici. Acest exemplu, prezintă nucleii atipici ușor spre moderat, evidențiați prin pleomorfismul limitat și nucleoli vizibili. Pot fi surprinse de asemenea și mitoze. Proliferarea epitelială este evidențiată prin densificările epiteliale, densificări nesuportate de membranele fibrovasculare. (Fotografie cu contribuția Dr. Kelley Carrick.)

În cazul unei laparotomii, incizia trebuie să permită pătrunderea în etajul abdominal superior pentru îndepărtarea inclusiv a ganglionilor paraaortici în vederea stadializării și a înlăturării oricărui fel de posibil reziduu tumoral. În timpul intervenției chirurgicale se îndepărtează orice fel de colecție peritoneală lichidiană, urmată de continuarea manevrei exploratorii. Masa ovariană odată îndepărtată este trimisă pentru analize histopatologice în vederea determinării naturii histopatologice: benignă, LMP sau profund invazivă.

În cazul pacientelor diagnosticate cu LMP intraoperator, premenopauzal și care la momentul intervenției nu au avut încă o sarcină se poate lua în discuție alternativa de păstrare a fertilității prin preservarea uterului și a ovarului contralateral. Aceasta reprezintă o variantă viabilă chiar și în cazul pacientelor cu cancer invaziv diagnosticat în primă fază. La pacientele diagnosticate postmenopauzal este obligatoriu să se recurgă la histerectomie combinată cu BSO. Se recomandă evaluarea biopsiilor peritoneale, examinarea apendicelui și eventuala apendicectomie în special dacă tumora este de natură mucinoasă.

În lipsa prezenței adenopatiilor nu este necesară disecția nodulilor limfatici paraaortici sau a ganglionilor pelvini. Tumorile LMP sunt încadrate în funcție de aceleași criterii ale clasificării FIGO folosite și pentru trierea cancerului ovarian aflat în stadiu invaziv, clasificare ce va fi detaliată în cele ce urmează, dar cu puțină relevanță în exprimarea unui prognostic ulterior.

Pentru pacientele aflate în stadiile II-IV ale bolii este recomandată începerea chimioterapiei postoperatorii în momentul în care sunt detectate pe lângă ganglionii metastazați, invazii peritoneale. Tratamentul este de aceeași manieră ca și pentru pacientele diagnosticate cu carcinoame epiteliale ovariene tipice.

Prognostic

Prognosticul se dovedește a fi favorabil pentru pacientele diagnosticate cu tumori ovariene de tip LMP. Mai mult de 80% dintre paciente se regăsesc în stadiul I – vezi **tab. 35.4** – recomandându-le histerectomie urmată de BSO, ce va duce la vindecarea completă a bolii, recidiva apărând rareori. Spre deosebire de acestea, intervențiile ce asigură fertilitatea intactă prin menținerea uterului și a ovarului contralateral cresc recurența apariției tumorii în 15% dintre cazuri, rămânând însă perfect operabile.

15% dintre pacientele cu LMP se regăsesc în stadiile II și III, stadii demonstrate ca reprezentând tumori de natură seroasă. 5% dintre paciente se află în stadiu IV cu prognostic rezervat datorită invaziei peritoneale.

Datorită naturii cameleonice de dezvoltare a acestor tipuri de neoplasme, simptomatologia adiacentă recurențelor se poate manifesta la aproximativ 20 de ani după terapia primară, recurgându-se la intervenția chirurgicală paliativă. Chimioterapia se adresează în astfel de cazuri în mod particular pacientelor care dezvoltă ascită sau prezintă modificări notabile și rapide în morfologia tumorii.

Patogeneza

Există cel puțin 3 variante distincte pentru a explica geneza tumorilor regăsite în etiopatogenia cancerului epitelial ovarian. O primă explicație ar putea fi acumularea alterărilor genetice produse de mutații oncogenice timpurii ale familiei K-ras, conducând astfel la transformarea malignă a chisturilor ovariene benigne, treptat luând aspect de LMP-uri, pentru ca ulterior să progreseze alert spre stadiul de carcinomatoză ovariană invazivă. Familia Ras de oncogene include K ras, N ras și H ras. Proteinele a căror transcripție o reglează participă la reglarea ciclului celular și la controlul proliferării celulare. Mutațiile Ras sunt responsabile de geneza carcinoamelor prin inhibarea apoptozei celulare și promovarea proliferării. Asemănător familiei ras, gena p53 supresoare tumorală este responsabilă de geneza cancerelor cu caracter invaziv provenind din LMP-uri.

O a doua explicație este regăsită în rândul a 5-10% dintre carcinoamele epiteliale ovariene, invariabil tumori de natură seroasă, care se pare că își găsesc originea în factori de natură ereditară, putându-se vorbi despre o anumită predispoziție genetică. Această predispoziție se datorează genei BRCA care o dată alterată „activează” dezvoltarea cancerului cu 15 ani mai devreme decât cazurile sporadice descrise anterior. Date actuale demonstrează condiția de precursor a carcinomului intraepitelial seros tubar pentru apariția carcinoamelor ovariene sau chiar peritoneale. Cancerele BRCA-related de natură seroasă necesită inactivarea genei p53. Proteinele a căror transcripție este reglată de gena p53, inhibă în mod normal parcurgerea diverselor etape ale diviziunii celulare, oprind proliferarea necontrolată

TABELUL 35-4. Rata de supraviețuire a pacienților având tumori ovariene cu potențial de malignizare scăzut

Stadiu	Rata de supraviețuire la 5 ani (%)
I	99
II	98
III	96
IV	77

După Trimble, 2002, cu permisiune.

tumorală. Astfel alterarea funcțională atât a genei BRCA cât și a genei p53 demonstrează funcția acestora de triggeri ai proceselor invazive tumorale.

O a treia variantă larg acceptată explică faptul că majoritatea carcinoamelor apar de novo, datorită sechestrării celulelor epiteliale ovariene la nivelul chisturilor corticale de incluziune. Alte variante includ repararea ciclică a suprafeței ovariene în timpul perioadelor ovulatorii repetitive, manifestată prin cicluri celulare proliferative abundente. Mutații spontane ale genei p53 apar în timpul sintezei ADN-ului, jucând un rol major în geneza carcinoamelor.

Este cert faptul că există numeroase căi de transformare patologică a epiteliului ovarian datorită inactivării a nenumărate gene, însă toate acestea urmează următoarea cale comună: stresul replicativ împreună cu alterarea ADN stimulează epiteliul ovarian sechestrat de la nivelul chisturilor și transformarea în oricare dintre variantele histologice regăsite în cadrul carcinoamelor ovariene.

Diagnostic

Semne și simptome

Cancerul ovarian este de multe ori descris drept un asasin criptic, mut și tăcut datorită lipsei unei simptomatologii în stadiile incipiente, aceasta fiind evidentă doar în stadiile avansate.

De cele mai multe ori, se întâmplă ca simptomatologia să fie prezentă chiar din primele stadii, dar să fie frecvent confundată cu evenimente fiziologice feminine lunare. Cu toate acestea, o observație minuțioasă le poate distinge de cele fiziologice: în general simptomele persistente care sunt mult mai severe sau frecvente (de 20-30 de ori pe lună) decât cele normale cer o investigație amănunțită. De multe ori sunt constatate dimensiuni ale circumferinței abdominale anormale, distensie abdominală, abdomen mărit de volum,



FIGURA 35-4 Tumoră noninvazivă de la o pacientă cu tumoră seroasă borderline/la limită. Un implant noninvaziv nu prezintă invazie distructivă a țesutului periaccent. Epiteliul seros și corpusculii psamomatoși sunt elemente specifice proliferărilor seroase care aderă la peritoneu dar fără a-l invada. Corpusculii psamomatoși apar adesea fragmentați la nivelul țesutului datorită artefactelor de fixare și fracturare a preparatului histopatologic. (Fotografie cu contribuția Dr. Raheela Ashfaq)

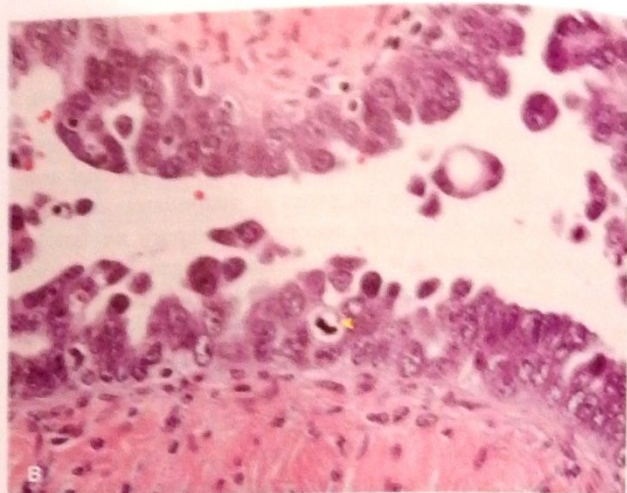
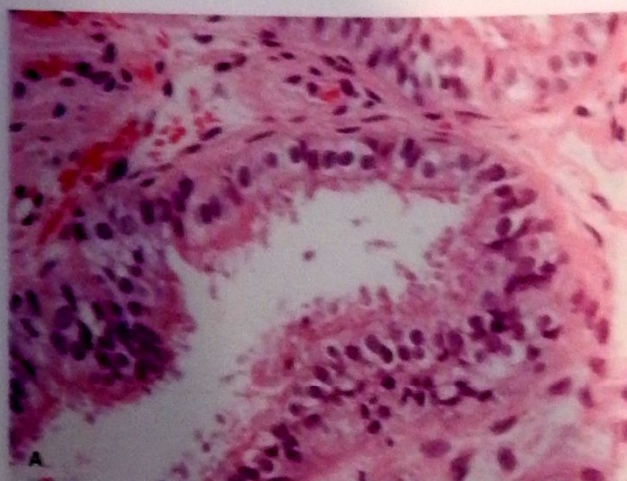


FIGURA 35-5 A. Epiteliu tubar normal alcătuit din trei tipuri celulare cu nuclei aplatizați și cili. **B.** Carcinom intraepitelial seros tubar. Celulele epiteliale prezintă pleomorfism nuclear, cromatină condensată, pierderea polarității nucleare, activitate mitotică intensă și proliferare epitelială accentuată. (Fotografie cu contribuția Dr. Kelley Corrick.)

urgențe urinare și dureri pelvine. Oboseala, indigestia, imposibilitatea adaptării la un consum alimentar normal, constipația și durerea lombară pot fi de asemenea observate. Ocazional, pacientele se prezintă cu vertij, episoade de indigestie, urmate de vărsături și simptomatologie subocluzivă în cazul carcino-matozelor larg răspândite. Din nefericire, majoritatea femeilor și clinicienilor atribuie simptomatologia pe seama vârstei, menopauzei, schimbărilor din cursul dietelor, stresului, depresiei sau altor probleme ce aparțin tractului digestiv, întârziind astfel pronunțarea diagnosticului final.

Examen fizic

Se poate palpa frecvent o masă abdomino-pelvină sau pelvină. Tumorile maligne prezintă consistență solidă, nodulară, fixă dar fără a găsi detalii patognomonice care să le distingă de tumori benigne. Paradoxal, de cele mai multe ori, masele ovariene abdomino-pelvine se dovedesc a fi benigne sau de graniță. Se recomandă înaintea oricărei planificări chirurgicale o examinare rectovaginală. De exemplu, o pacientă având o tumoră ce implică inclusiv septul rectovaginal necesită o poziționare în decubit dorsal pentru a i se efectua o rezecție anterioară inferioară.

Prezența lichidului intraabdominal sugerează prezența unei ascite severe. O pacientă având depistată o masă pelvină dar și ascită asigură un diagnostic prezumtiv de cancer ovarian până când examinarea histopatologică va confirma sau infirma diagnosticul. Cu toate acestea, prezența ascitei este sinonimă cu posibilitatea existenței cirozei sau a altor anomalii maligne primare precum cancerul gastric sau pancreatic. În stadii avansate examinarea etajului superior al abdomenului relevă o masă centrală echivalentă cu infiltrarea neoplazică a omentului mare.

Examinarea ar trebui de asemenea să includă auscultația toracelui pentru depistarea efuziilor pleurale maligne (deși nu reprezintă un semn atât de des întâlnit) dar și palparea ganglionilor periferici.

Teste de laborator

Testele biochimice și hemograma de rutină efectuate în cazul pacientelor aflate în diverse stadii ale cancerului ovarian relevă o serie de caracteristici utile în ghidarea tratamentului ulterior. 20-25% dintre paciente se prezintă cu trombocitoză ($>400 \times 10^9/L$), datorită prezenței celulelor ovariene maligne care eliberează citokine, crescând concomitent producția de plachete. Hiponatremia, variind între 125 și 130 mEq/l, reprezintă un alt rezultat comun. În cazul acestor paciente tumora eliberează o substanță asemănătoare vasopresinei, care cauzează un tablou clinic sugestiv ce poartă numele de sindrom impropriu al hormonului antidiuretic SIADH.

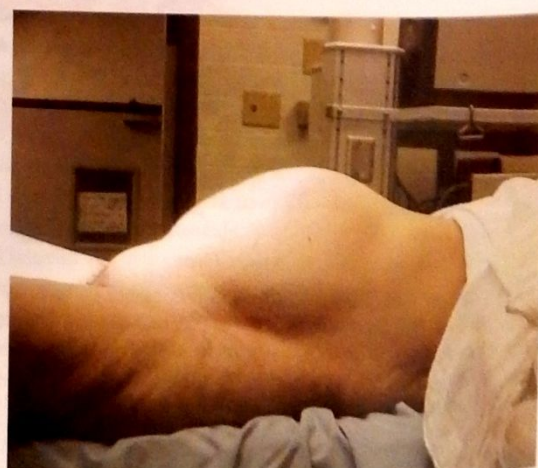


FIGURA 35-6 Poza unei paciente cu abdomen destins datorită unei mase ovariene mărite.

Nivelurile serice de CA125 reflectă integral managementul cancerului epitelial ovarian. La 90% dintre pacientele care prezintă tumori maligne nonmucinoase, nivelurile de CA125 sunt crescute. Cu toate acestea, CA125 preoperator nu ar trebui folosit ca parametru singular în stabilirea diagnosticului. Jumătate dintre cancerele ovariene aflate în prim stadiu vor avea nivele serice normale (rezultat fals negativ). În contrast, niveluri ridicate pot fi asociate cu rezultate fals pozitive, indicând o varietate de anomalii benigne comune precum infecții sau inflamații pelvine, endometrioza, leiomiome, sarcină sau chiar menstruație.

În cazul femeilor aflate la menopauză, depistate ca deținând o masă pelvină voluminoasă, măsurarea CA125 se poate dovedi a fi utilă când vine vorba despre anticiparea unei eventuale malignizări. În cazul tumorilor mucinoase, nivelurile serice ale markerilor tumorali de tipul CA19-9, antigenului carcinoembrionar – CEA, se dovedesc a fi indicatori mai buni. Teste precum OVA1 îmbunătățesc anticiparea cancerului ovarian în cazul pacientelor cu formațiuni pelvine.

OVA1 reprezintă un biomarker sangvin care poate fi folosit preoperator pentru trierea pacientelor având formațiuni ovariene anexate, în vederea planificării chirurgicale. Testul se adresează femeilor peste 18 ani ce prezintă o formațiune ovariană ce necesită intervenție chirurgicală, însă a cărei natură nu se cunoaște, pacienta nefiind examinată de către un medic ginecolog-oncolog. Dacă preoperator, examinarea clinică și radiologică indică un grad crescut de malignizare, testul OVA1 poate fi omis. Cu toate acestea, dacă evaluarea clinică indică un risc scăzut de malignizare, este necesară confirmarea sau infirmarea oricărui dubiu și direcționați către evaluarea de către un medic ginecolog cu competență oncologică. Scoruri ≥ 5 pentru femeile aflate înaintea menopauzei și $\geq 4,4$ pentru femeile aflate la menopauză sugerează un risc de malignizare. Acest test nu este un test de screening, dar este un test rezervat celor cărora li s-a făcut cunoscut faptul că prezintă o formațiune ovariană ce trebuie operată și reprezintă un adjuvant în trierea pacientelor cu potențial de risc oncologic. Studiile care ar putea să evalueze acest test sunt limitate, iar rolul său în triajul preoperator nu este încă clar definit.

Imagistica

Ultrasonografia. Pentru a diferenția tumorile benigne de cancerele ovariene aflate în stadii incipiente se recurge la ultrasonografie transvaginală. În general, tumorile maligne sunt descrise ca fiind multiloculare, solide, ecogenice, de dimensiuni mari, prezintă septuri groase cu arii de nodularitate, local prezentând proiecții papilare și neovascularizație, toate aceste caracteristici fiind identificate cu ajutorul ecografiei Doppler. Deși s-au descris diverse modele în încercarea de a distinge masele ovariene benigne de cancer la momentul evaluării preoperatorii, acestea nu au fost universal implementate. În cazul pacientelor aflate în stadii avansate, ultrasonografia își pierde din utilitate. Ultrasonografia pelvină devine dificil de interpretat dacă o masă largă înconjoară uterul și structurile adiacente. Dacă ascita este prezentă, aceasta este ușor de identificat, dar de obicei utilitatea ultrasonografiei abdominale este limitată.

Radiografia. Pacientele suspectate de cancer ovarian sunt îndrumate către realizarea unei radiografii toracice pentru depistarea efuziilor pulmonare sau, mai rar, a metastazelor pulmonare. Pentru excluderea posibilității existenței diverticulitei sau a tumorilor de colon, precum și pentru urmărirea evoluției statusului segmentului recto-sigmoidian, în condițiile existenței cancerului ovarian, se recurge la clisme și la efectuarea iriografiei.

CT. Rolul principal al CT-ului îl constituie planificarea tratamentului în cazul pacientelor depistate în stadii avansate. Efectuarea CT preoperator are rolul de a depista anomalii ale ficatului, anomalii retroperitoneale, ale omentului, ghidând astfel intervenția chirurgicală citoreducțională (fig 35.8).

CT-ul prezintă desigur limitările sale în ceea ce privește dimensiunile minime perceptibile și acuratetea. CT-ul nu poate depista anomalii intraperitoneale mai mici de 1-2 cm și de aceea multe zone tumorale sunt depistate intraoperator. De asemenea, o masă ovariană benignă este greu diferențiabilă de o tumoră malignă dacă cancerul este limitat în zona pelvină. Se preferă în astfel de cazuri coroborarea datelor CT cu ultrasonografia transvaginală. Folosirea RMN-ului sau PET-ului furnizează puține informații adiționale preoperator.

Paracenteza

Paracenteza are rolul de a stabili diagnosticul prezumtiv de cancer ovarian până la confirmarea chirurgicală. Aceasta își găsește locul în cazurile în care masa tumorală ovariană este însoțită de ascită. De aceea, puține paciente necesită o paracenteză de diagnostic pentru ghidarea tratamentului. Paracenteza este necesară în momentul în care pacienta prezintă ascită fără masă tumorală pelvină. De asemenea, această procedură este de evitat datorită posibilității metastazării zonelor puncționate ale peretelui abdominal.

Rolul generalistului

Deseori sunt întâmpinate dificultăți în diferențierea tumorilor benigne de cele maligne prin intermediul modalităților de diagnostic prezente în mod curent. Cu toate acestea, prezența ascitei sau evidențierea metastazelor abdominale distal ar trebui să sublinieze diferențierea.

Ideal, în cazul pacientelor cu mase anexe suspecte, intervenția chirurgicală ar trebui făcută într-un spital unde prelevatul patologic să fie analizat și interpretat minuțios din punct de vedere histologic. Masa tumorală trebuie îndepărtată intact printr-o incizie ce permite stabilizarea și rezecția ulterioară a posibilelor zone metastatice.

Dacă o tumoră malignă a fost diagnosticată, intervenția chirurgicală trebuie să fie imediată. Cu toate acestea, într-un studiu efectuat pe mai mult de 10.000 de femei cu cancer ovarian, aproape jumătate din cele aflate în stadii incipiente nu au fost supuse recomandărilor chirurgicale. Chirurgii trebuie pregătiți să abordeze tumora indiferent de stadiul bolii și să coopereze permanent cu un specialist de chirurgie oncologică. Acest tip de planificare asigură cele mai bune rezultate chirurgicale posibile precum și creșterea marcată a ratei de supraviețuire.

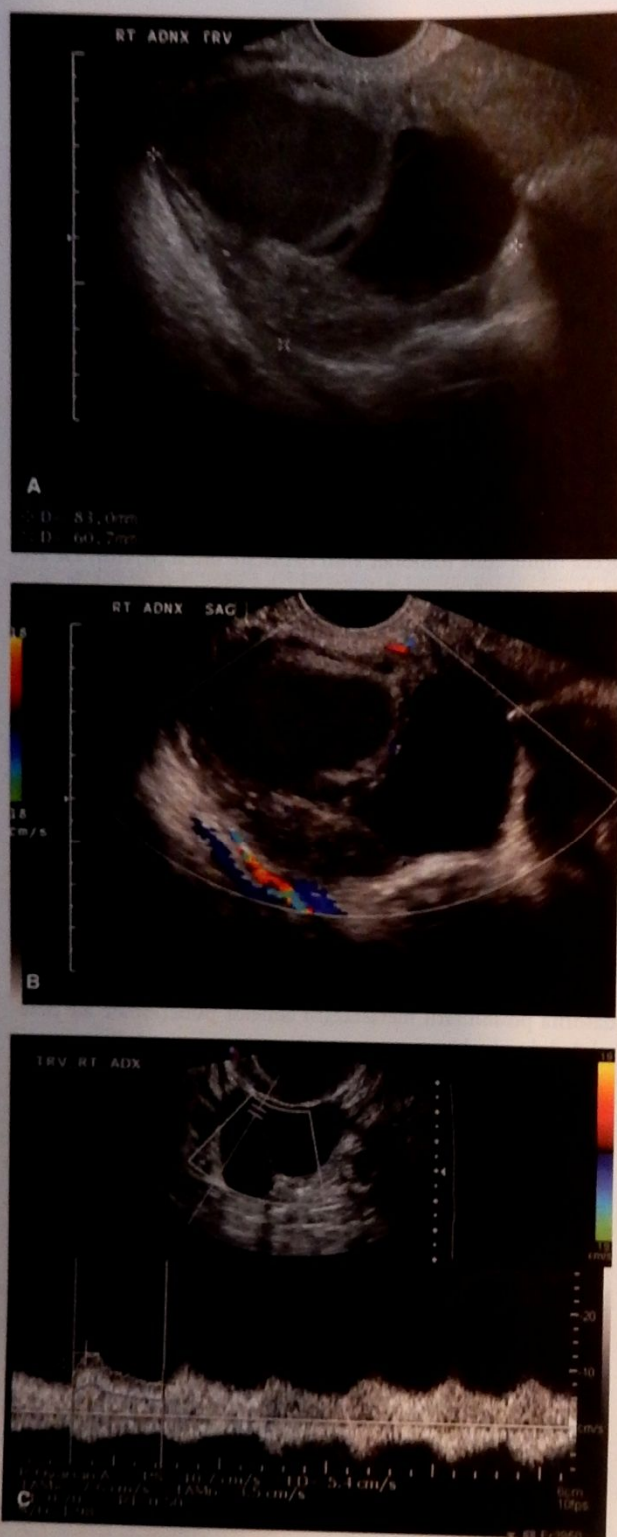


FIGURA 35-7 Imagine de sonografie a unui chist ovarian. **A.** Sonograma transvaginală descrie o masă ovariană complexă. Pot fi observate componente chistice și solide precum și un sept gros intrachistic. Aceste descoperiri cresc probabilitatea unei formațiuni maligne. **B.** Ecografie Doppler color – imagine ce prezintă neovascularizația tumorii ovariene. **C.** Studiu Doppler transvaginal al vaselor ovariene – relevă impedanță scăzută. (Imagini cu contribuția Dr. Diane Twickler.)

Pentru pacientele cu tumori maligne identificate post-operator sau intra-operator fără o diferențiere clară a stadiului, managementul bolii variază în funcție de circumstanțele clinice. Femeile aflate în stadii incipiente pot fi diagnosticate laparoscopic. Cele cu stadii avansate pot fi supuse unei laparotomii secundare pentru eliminarea optimă a țesuturilor tumorale restante. De asemenea, se poate opta pentru chimioterapie înainte laparotomiei pentru obținerea unui interval optim necesar citoreducerii tumorale.

La un moment dat, în timpul evaluării post-operatorii, multe dintre pacientele aflate în stadii incipiente se vor întoarce la clinicieni pentru confirmarea, respectiv infirmarea unor eventuale recurențe. Dacă nu este recomandată chimioterapia în urma intervenției chirurgicale, monitorizarea eventualelor recidive este coordonată de colaborarea dintre specialistul ginecolog, oncolog și chirurgul generalist specializat în ginecologie.

Patologie

Deși cancerul epitelial ovarian este considerat o singură entitate, diferitele variante histologice sunt diferite din punct de vedere al comportamentului în timp. De multe ori două sau mai multe tipuri celulare sunt combinate. Tumorile din fiecare tip histologic sunt mai departe clasificate drept benigne, LMP sau maligne (tab. 35-5).

Gradul histologic

Gradul histologic reprezintă un important factor de prognostic, mai ales în stadiile inițiale ale bolii, influențând semnificativ planificarea tratamentului. Din nefericire, nu există un sistem internațional de stadializare a gradului pentru carcino-mul ovarian. Există însă diverși algoritmi folosiți pentru stabilirea gradului, incluzând compararea caracterelor morfologice, a pleomorfismului nuclear cu sau fără criteriu histopatologic adițional. Tumorile se clasifică astfel: gradul 1 – bine diferențiate, gradul 2 – moderat diferențiate, gradul 3 – slab diferențiate.

Tipuri histologice

Fiecare tip tumoral prezintă arii solide și chistice de dimensiuni variabile, însă nu există particularități diferențiale între ele. (fig. 35-9).

Tumori seroase

Adenocarcinoame. Mai mult de jumătate dintre cancerule de epiteliu ovarian prezintă origine seroasă. La microscop, celulele epiteliale prezintă morfologie asemănătoare celulelor epiteliale ale trompei uterine în porțiunile bine diferențiate ale tumorii sau celule anaplastice cu atipii nucleare severe în tumorile slab diferențiate. La nivelul secțiunilor, corpusculii psamo matoși reprezintă un element esențial patognomonic al carcinomului ovarian de tip seros. Deseori, tumorile pot conține o varietate de tipuri celulare drept componentă minoră (mai puțin de 10%) care pot cauza probleme de diagnostic dar nu influențează rezultatul final al examenului histologic.

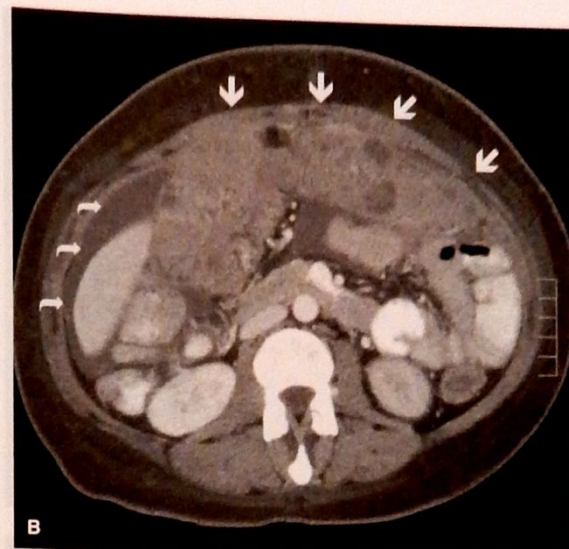
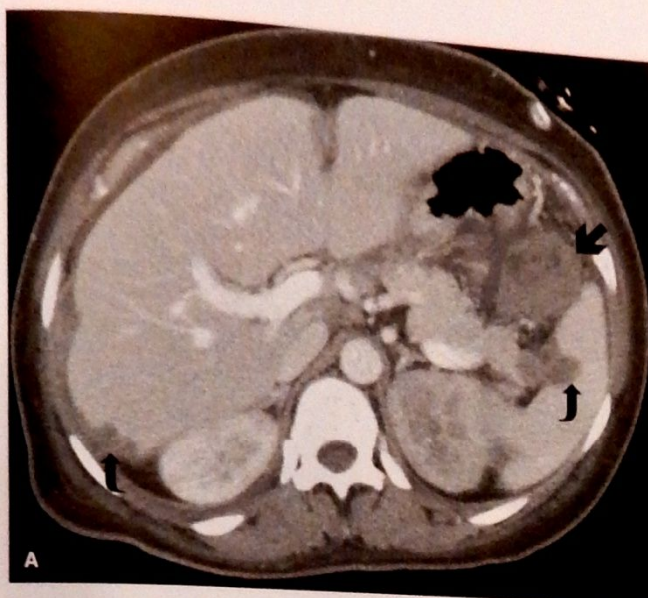


FIGURA 35-8 Scan-uri CT ale unei paciente cu cancer ovarian. **A.** CT axial la nivelul ficatului și splinei relevă leziuni metastatice la nivelul acestora, inclusiv leziuni la nivelul ligamentului splenorenal. **B.** CT caudal axial relevă ascită și aglutinare omentală (omental caking). (Imagini cu contribuția Dr. Diane Twickler.)

Tumori endometrioide

Adenocarcinoame. Între 15 și 20% dintre cancerule de epiteliu ovarian sunt adenocarcinoame endometriale, acest tip tumoral fiind recunoscut ca ocupând locul al doilea în topul celor mai frecvente tipuri de cancer din punct de vedere histologic. Frecvența mai redusă se datorează diferențierii dificile între acest tip de cancer și tumorile seroase, ele fiind clasificate de cele

mai multe ori drept seroase. Majoritatea tumorilor endometrioide identificate prezintă margini foarte bine delimitate, aspect ce influențează prognosticul ulterior în mod favorabil.

În 15-20% dintre cazuri coexistă un adenocarcinom endometrial. Aceasta poartă denumirea de tumoră sincronă, însă metastazarea dintr-un loc în altul nu poate fi exclusă. Coexistența acestor tumori se datorează așa zisului „efect de câmp” müllerian, responsabil de asemenea și pentru diagnosticarea endometriozei pelvine la unele paciente.

Carcinosarcoame – tumori de tip müllerian maligne mixte.

Acest tip tumoral se regăsește la mai puțin de 1% dintre pacientele diagnosticate cu cancer ovarian. Au un prognostic prost și din punct de vedere histologic sunt similare tumorilor uterine primare. Prin definiție conțin epiteliu de tip malign și elemente mezenchimale.

Tumori mucinoase

Adenocarcinom. 5-10% dintre cancerule ovariene sunt adenocarcinoame mucinoase. Numărul însă este de foarte multe ori supraestimat, datorită nedetectării sediului primar de ex. apendice sau colon. Tumorile bine diferențiate sunt similare din punct de vedere histologic adenocarcinoamelor mucin-secretoare de origine intestinală sau endocervicală. Fără corelare clinică, distincția poate fi în unele cazuri imposibilă. Carcinoamele ovariene aflate în stadii avansate sunt rare datorită rezistenței la chimioterapia bazată pe platina dar și a prognosticului mult mai rezervat față de tipurile enumerate anterior.

TABELUL 35-5. OMS Clasificare histologică a carcinoamelor ovariene

Adenocarcinom seros
Tumori mucinoase
Adenocarcinoame
Pseudomyxoma peritonei
Tumori endometrioide
Adenocarcinom
Carcinosarcom – tumoră mixtă malignă mülleriană
Adenocarcinom cu celule clare
Tumori cu celule de tranziție
Tumori maligne Brenner
Carcinoame cu celule de tranziție
Carcinoame cu celule pavimentoase
Carcinom mixt
Carcinom nediferențiat
Carcinom cu celule mici

După Tavassoli, 2003.

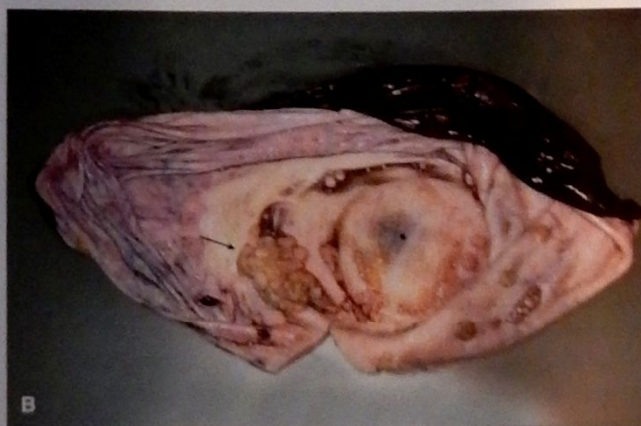


FIGURA 35-9 Fotografii ale unui chistadenofibrom ovarian. **A.** Masă ovariană chistică excizată. Trompa uterină se prelungeste și acoperă capsula ovariană. **B.** Tumoră deschisă ce relevă chisturile aderente de perete și creșterile tumorale papilare difuze. (Fotografie cu contribuția Dr. David Miller.)

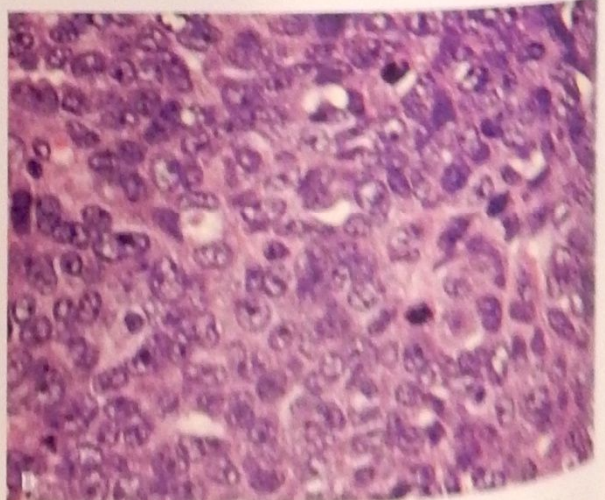
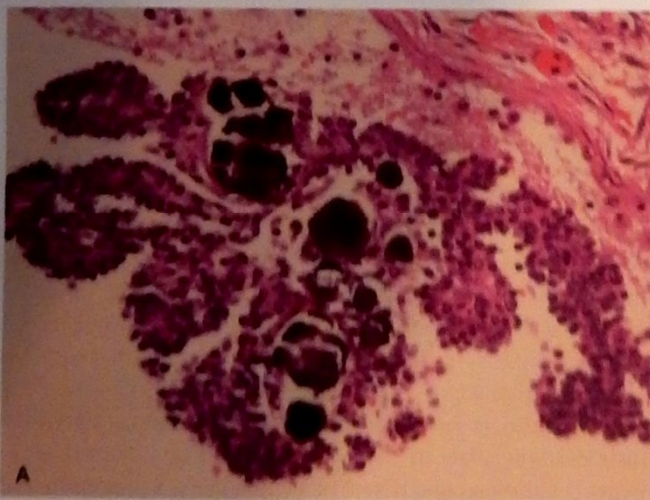


FIGURA 35-10 Carcinom seros. Ele variază în raport cu gradul de diferențiere, fapt regăsit în morfologia lor, în gradul de atipie citologică, pleomorfism nuclear și rată mitotică. **A.** În acest exemplu bine diferențiat de carcinom seros, tipurile celulare seroase cu atipie nucleară moderată formează papile și proiecții în spațiu chistic. Numeroși corpusculi psammatosi sunt prezenți, reprezintă colecții de calciu extracelular, rotunde, laminare eozinofile. **B.** Exemplu mai puțin diferențiat de carcinom seros, morfologia celulelor variază din spire atipie moderată către marcată, formează straturi spre deosebire de glandele și papilele formate de tumori mai bine diferențiate. (Fotografie cu contribuția Dr. Kelley Carrick.)

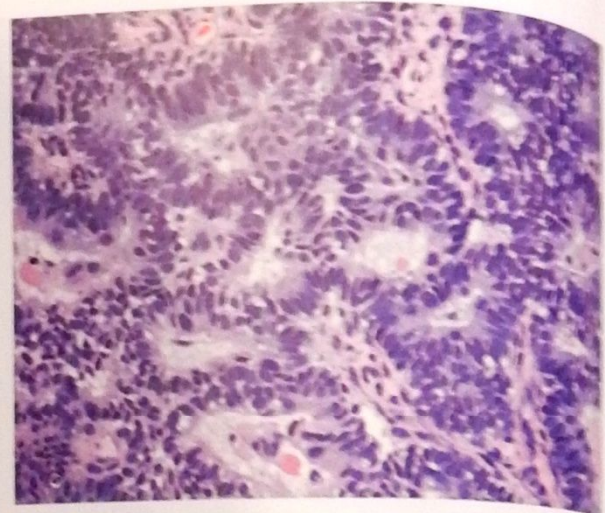


FIGURA 35-11 Adenocarcinom endometrioid. Adenocarcinoamele endometrioidice ovariene sunt similare din punct de vedere morfologic cu analoagele lor endometriale. Tumorile bine diferențiate de acest gen prezintă glande asemănătoare glandelor endometriale proliferative care cresc într-un pattern confluent și continuu. Tumorile mai slab diferențiate prezintă un procentaj variabil de creștere solidă și/sau atipie nucleară crescută. La fel ca și analoagele lor endometriale, pot prezenta zone diferențiate pavimentoase. (Fotografie cu contribuția Dr. Roheela Ashfaq.)

Pseudomyxoma peritonei. *Pseudomyxoma peritonei* reprezintă termenul clinic utilizat pentru descrierea colecțiilor mucoase sau gelatinoase abundente în pelvis și în abdomen, înconjurând capsule fibroase. De cele mai multe ori, tumorile ovariene de tip mucinos asociate cu pseudomyxoma peritonei se află în stadiu metastatic, rareori mai sunt primare. În acest caz, zone de origine intestinală și apendiculară pot fi excluse. Tumor primară apendiculară nu poate fi apreciată macroscopic însă reprezintă un potențial motiv de îngrijorare, motiv pentru care se

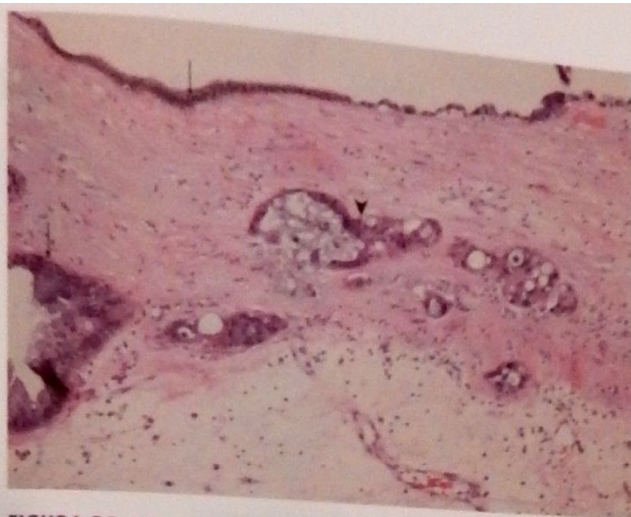


FIGURA 35-12 Adenocarcinom mucinos ovarian. Acest carcinom a evoluat într-un chistadenom de 15 cm. Se poate observa epitelu mucinos benign tapetând spațiile chistice. O componentă carcinomatoasă invadează stroma conjunctivă în mod haotic. Celulele maligne sunt aranjate în grămezi și formează glande slab diferențiate, ce prezintă mucină intracitoplasmatică și intraluminal. (Fotografie cu contribuția Dr. Kelley Corrick.)

efectuează apendicectomie și examinarea histologică a apendicului în toate cazurile de pseudomyxoma peritonei.

Dacă observăm celulele epiteliale peritoneale benigne sau cu aspect la limită, avem de-a face cu o adenomucinoză peritoneală diseminată. Cursul bolii devine însă fatal în momentul în care avem de-a face cu celule epiteliale peritoneale aflate în stadiu malign.

Adenocarcinoame cu celule clare. Sunt cel mai frecvent tip de tumori asociate cu endometrioza pelvină. Aceste tumori sunt similare carcinoamelor cu celule clare care se dezvoltă sporadic la nivelul uterului, vaginului sau zonei cervicale. Tumori sunt circumscrise ovarului și necesită doar intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, pacientele care se prezintă în fază avansată cu acest tip de tumoră prezintă un prognostic mai rezervat decât pacientele cu carcinoame seroase, datorită rezistenței la platina.

Din punct de vedere microscopic, celulele caracteristice acestui tip de tumoră sunt celule clare și celule „hobnail” (de rezervă). Celulele clare prezintă citoplasmă vizibilă datorită disoluției glicogenului în timpul preparării histologice. Celulele hobnail prezintă nuclei cu formă bulbară care protruzează puternic în lumenul chistic, mult sub limita citoplasmatică aparentă a celulei.

Celule tumorale de tranziție

Tumori Brenner maligne. Aceste cancere ovariene rare sunt caracterizate de coexistența unui carcinom alcătuit din celule de tranziție slab diferențiate precum și a unor focare corespunzătoare unor tumori benigne sau la limită de tip Brenner. Din punct de vedere microscopic, componenta celulară este similară carcinoamelor de la nivelul tractului urinar prezentând deseori zone pavimentoase diferențiate. Tumori Brenner sunt caracterizate de prezența unei strome dense, fibroase, neobisnuit de abundentă, prezentând „cuiburi” alcătuite din epitelu de tranziție.

Carcinoame cu componentă celulară de tranziție. Acest tip de tumori (aproximativ 5%) sunt caracterizate de lipsa componentei de tip Brenner. Pacientele cu acest tip de carcinom prezintă un prognostic rezervat, mai prost decât cel al pacientelor ce dețin tumori cu celelalte variante histologice. Din punct de vedere microscopic, acest tip de carcinom este similar unui carcinom vezical primar, însă prezintă modelul imunoreactivității cu origine ovariană.

Carcinom cu celule pavimentoase. Există cazuri rare când tumorile ovariene pot fi clasificate drept carcinoame primare pavimentoase, având componentă celulară pavimentoasă. Reprezintă una dintre cele mai noi variante histologice descoperite, iar prognosticul pentru acest tip este redus în cazul pacientelor aflate în stadii avansate. Acest tip de carcinoame își au originea în teratoame chistice mature (chisturi dermoide) și sunt clasificate drept tumori ovariene maligne având o componentă celulară germinală. Există cazuri în care variante ovariene endometrioid pot prezenta diferențieri pavimentoase extinse sau pot prezenta alternativ metastaze de origine primară cervicală.

Carcinoame mixte. Dacă mai mult de 10% dintr-o tumoră ovariană prezintă și un al doilea tip celular, este clasificată drept o tumoră mixtă. Combinațiile clasice includ celule clare alternate cu celule endometrioid, sau celule seroase alternate cu adenocarcinoame endometrioid.

Carcinoame nediferențiate. Există cazuri izolate când tumorile epiteliale ovariene sunt slab diferențiate și atunci nu pot fi clasificate în niciuna dintre variantele mülleriene descrise anterior. Din punct de vedere microscopic celulele sunt aranjate în grupuri solide sau straturi cu numeroase celule surprinse în mitoză sau atipie citologică marcată. La nivelul tumorii pot fi

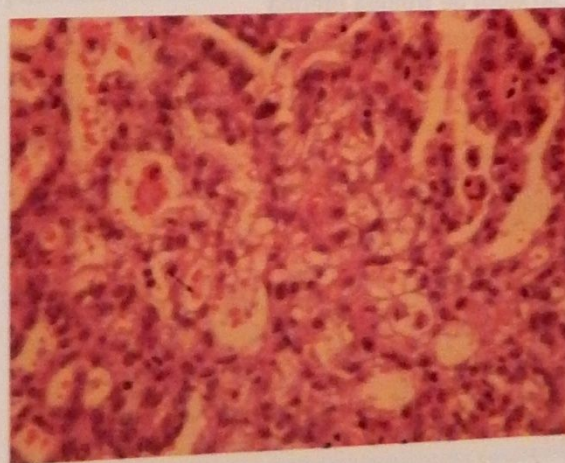


FIGURA 35-13 Carcinom ovarian cu celule clare. Este compus din celule cu citoplasmă clară eozinofilă aranjată sub formă de chisturi, tubuli, papile și/sau straturi. Similitudinea cu analogele endometriale, vaginale și cervicale este crescută. Acest exemplu prezintă globuli hialini eozinofili adesea prezenți la nivelul tumorilor. (Fotografie cu contribuția Dr. Kelley Corrick.)

observate focare ale carcinoamelor mülleriene de natură seroasă. Prognosticul acestui tip de carcinom este rezervat comparativ cu alte variante histologice.

Carcinoame cu celule mici. Aceste tumori sunt rare, având un potențial crescut de malignizare și sunt împărțite în două subgrupuri. Majoritatea pacienților prezintă un tip hipercalcemic ce evoluează de timpuriu, începând chiar cu vârsta de 20 de ani. Acest tip de tumori este frecvent unilateral și două treimi dintre acestea sunt asociate frecvent cu nivelul seric ale calciului crescut, care este corectat postoperator. Tipul pulmonar prezintă similitudini cu carcinomul pulmonar (oat-cell carcinoma) și evoluează la paciențele aflate la vârste înaintate. Jumătate dintre paciențe prezintă afectarea bilaterală a ovarelor. În general, paciențele prezentând una din aceste variante histologice decedează după un interval de aproximativ 2 ani de la debutul evoluției carcinomului.

Carcinoame primare peritoneale

Aproximativ 15% dintre cancerul ovarian tipic sunt de fapt carcinoame primare peritoneale care evoluează aparent de novo, dinspre pelvis către abdomen. În unele cazuri, în special în cazul pacienților cu mutații ale genei BRCA1, malignizarea apare multilocular simultan. Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că aproape jumătate din cazurile de carcinoame primare peritoneale își au de fapt originea în trompele uterine.

Din punct de vedere clinic și histologic aceste tumori sunt nediferențiable față de cancerul de epiteliu ovarian. Cu toate acestea, carcinomul peritoneal se poate dezvolta la paciențe care au fost supuse unei BSO. Dacă ovarele sunt încă prezente există anumite criterii pe baza cărora se stabilește natura carcinomului – tab. 35.6. Cea mai comună variantă histologică este cea papilară-seroasă. Tratamentul acestui tip de carcinom precum și prognosticul sunt identice cu cele pentru cancer ovarian epitelial. Diagnosticul diferențial este cu mezoteliomul malign.

Carcinom de trompă uterină

Studiile recente au demonstrat faptul că o parte dintre carcinoamele seroase pelvine își au originea în epiteliul fimbriilor tubare, în contrast cu ce se credea anterior și anume că acest tip de tumori evoluează fie de la nivelul ovarului, fie de la nivelul peritoneului.

Din punct de vedere clinic acest tip de carcinom se aseamănă în proporție ridicată cu cancerul de epiteliu ovarian. Sunt com-

TABELUL 35-6. Criterii de diagnostic al carcinomului peritoneal primar când ovarele sunt prezente

Ambele ovare sunt de dimensiuni normale sau modificate datorită unor procese benigne
Invadarea zonelor extraovariene trebuie să fie mai mare decât invadarea suprafeței ovarului
Tumora ovariană fie este inexistentă, fie este circumscrisă suprafeței epiteliale ovariene fără invazie stromală sau implică stroma corticală dar dimensiunea tumorii este mai mică de 5 × 5 mm

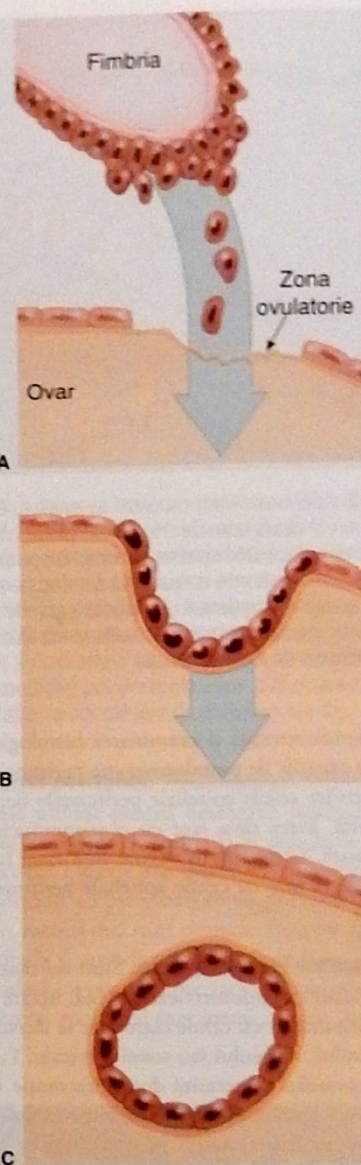


FIGURA 35-14 A. Celulele epiteliale din fimbrie sunt eliberate și implantate pe suprafața denudată a ovarului la nivelul zonei ovulatorii. **B & C.** Consecutiv un chist de incluziune este format.

parabile din punct de vedere al factorilor de risc, din punct de vedere al tipurilor histologice, din punct de vedere al manevrării chirurgicale, a modalității de răspândire, a tratamentului, chiar și a prognosticului. Pentru a fi considerat carcinom primar de trompă uterină, tumora trebuie să fie localizată macroscopic la nivelul trompei sau fimbriilor. Adicional, uterul precum și ovarul nu trebuie să conțină urme de carcinom, însă dacă totuși sunt prezente, acestea ar trebui să fie diferite de leziunile tubare.

Tumori secundare

Tumori maligne care metastazează către ovar sunt aproape întotdeauna invariabil bilaterale. Termenul de tumoră Krukenberg definește un adenocarcinom mucinos metastatic, având o componentă celulară cu celule sub formă de inel cu

TABELUL 35-7. Clasificarea FIGO a carcinoamelor trompei uterine

Stadiu	Caracteristici
I	Creșterea limitată la trompele uterine
IA	Creștere limitată la o singură trompă cu extinderea în submucoasă și/sau musculară, dar fără penetrarea suprafeței seroase, fără ascită
IB	Creșterea este limitată la ambele trompe cu extinderea în submucoasă și/sau musculară, dar fără penetrarea suprafeței seroase, fără ascită
IC	Tumora se află fie în stadiu Ia sau Ib dar extinderea tumorii se manifestă prin sau pe seroasa tubară sau se manifestă cu prezența ascitei conținând celule maligne sau prin prezența colecțiilor peritoneale pozitive
II	Creșterea implică una sau ambele trompe uterine dar cu extindere în pelvis
IIA	Extinderea și /sau metastazarea către uter și /sau ovare
IIB	Extinderea către țesuturile pelvine
IIC	Tumora fie în stadiile IIA sau IIB cu ascită prezentă, conținând celule maligne și colecții peritoneale pozitive
III	Tumora implică una sau ambele trompe uterine cu implantări peritoneale în afara pelvisului și/ sau ganglioni limfatici regionali afectați. Metastazarea superficială a ficatului este echivalentă cu instaurarea stadiului III. Tumorile apar limitate la nivelul pelvisului dar cu extindere demonstrată histologic la nivelul intestinului subțire și a omentului.
IIIA	Tumora este limitată în mare la nivelul pelvisului cu ganglioni neafectați dar cu diseminare la nivelul suprafețelor peritoneale abdominale, confirmată histologic.
IIIB	Tumora implică una sau ambele trompe cu confirmare histologică a implantării la nivelul suprafeței peritoneale abdominale, însă fiind mai mici de 2 cm în diametru. Ganglionii limfatici sunt însă neafectați.
IIIC	Implantări abdominale mai mari de 2 cm în diametru și/sau ganglioni limfatici retroperitoneali sau inghinali afectați.
IV	Creșterea implică una sau ambele trompe uterine cu metastaze la distanță. Dacă efuziunea pleurală este prezentă este necesar un examen citologic pentru confirmarea stadiului IV. Metastazele parenchimului ficatului echivalează cu stadiu IV.

FIGO = Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie.

pecete, cu originea la nivelul unei tumori primare, de cele mai multe ori localizate la nivelul tractului digestiv, frecvent la nivelul stomacului (fig. 35-15). Metastazele ovariene reprezintă de multe ori o diseminare întârziată a bolii, regăsindu-se simultan metastaze hematogene și în alte regiuni.

Modele de metastazare

Cancerul epitelului ovarian metastazează predominant prin exfoliere. Celulele maligne sunt prima dată eliberate la nivelul cavității peritoneale în momentul în care tumora protruzează prin capsula ovariană. O dată ce ajung în fluidul peritoneal, celulele maligne pot disemina, pentru ca ulterior să se dezvolte în orice regiune a abdomenului. O caracteristică unică a cancerului ovarian este faptul că metastazele acestuia nu infiltrază la nivelul organelor viscerele, existând doar la suprafața acestora. Drept urmare, intervențiile chirurgicale secundare adresate îndepărtării țesuturilor tumorale restante sunt posibile și pot prezenta un nivel scăzut al morbidității.

Datorită vascularizației sale importante, omentul este unul dintre cele mai frecvente locuri unde poate metastaza neoplasmul ovarian (fig. 35-16). Alte zone frecvent afectate sunt ganglionii limfatici aparținând hemidiafragmului drept, seroasa intestinului subțire precum și alte suprafețe intraperitoneale. Diseminarea limfatică este principala modalitate de metastazare. Celulele maligne pot disemina prin intermediul ductelor ce urmează vascularizația ovariană, prin intermediul ligamen-

tului infundibulopelvic, terminându-se la nivelul ganglionilor limfatici paraaortici, în apropierea vascularizației renale. Alte limfatice merg lateral prin intermediul ligamentului larg și a parametrelor către iliaca externă, obturatorie și lanțurile gangli-

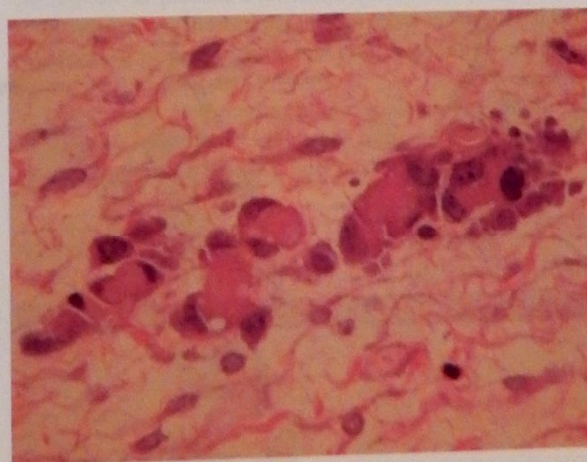


FIGURA 35-15 Tumora Krukenberg. Acest adenocarcinom metastatic, slab diferențiat, este caracterizat de celule așezate unistratificate, ce prezintă la nivelul citoplasmei globule de mucină care deplasează nucleul către periferie, producând o citomorfologie asemănătoare celulelor în inel cu pecete. (Fotografie cu contribuția Dr. Raheela Ashfaq.)



FIGURA 35-16 Aglutinare omentală cauzată de invazia tumorală.

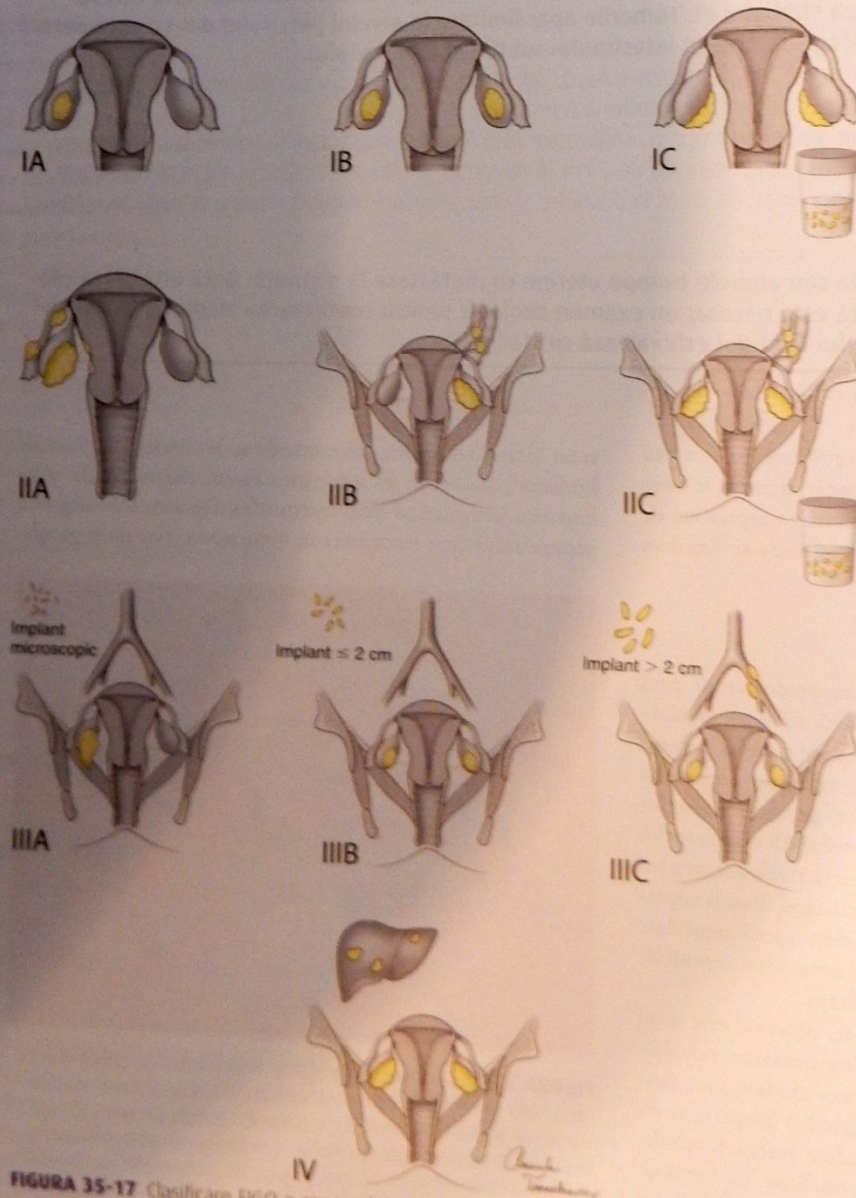


FIGURA 35-17 Clasificare FIGO a cancerului ovarian.

onare hipogastrice. Se poate întâmpla ca metastazele să disemineze prin intermediul ligamentului rotund către ganglionii inghinali, însă acest lucru se întâmplă destul de rar.

Extinderea directă a unei mase ovariene ce se mărește progresiv poate conduce către confluarea tumorilor de la nivelul peritoneului pelvin și a structurilor adiacente incluzând uterul, joncțiunea rectosigmoidană și trompele uterine. Această diseminare este frecvent asociată cu creșterea semnificativă a îndurării țesuturilor din jur. În stadiile avansate pot fi prezente volume semnificative de lichid de ascită. Aceste volume lichidiene rezultă fie datorită creșterii producției de fluid carcinomatos, fie datorită scăderii transportului prin obstruarea ductelor limfatice. Similar, prin traversarea diafragmei, se poate dezvoltă o efuziune pulmonară.

Răspândirea hematogenă este o modalitate atipică de răspândire a metastazelor. În majoritatea cazurilor, metastazele către parenchimul hepatic sau către parenchimul pulmonar, creier sau rinichi sunt observate în cazul pacienților cu recurențe și nu în cazul unui diagnostic inițial.

Stabilirea tipului intervenției chirurgicale

Cancerul ovarian este clasificat din punct de vedere chirurgical, iar fiecare stadiu este definit corespunzător elementelor regăsite prin metode exploratorii, înaintea îndepărtării tumorii principale (fig. 35-17). Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie (FIGO) a stabilit anumite criterii de clasificare și diagnostic a stadiilor cancerului ovarian care reflectă inclusiv modelul de răspândire a metastazelor (tab. 35-8). Stabilirea cu precizie a stadiului în care se află pacienta este crucial, fiind o etapă esențială în stabilirea tratamentului personalizat. Aproximativ o treime dintre paciente se află în stadiile I și II al bolii.

Managementul cancerului ovarian aflat în stadii incipiente

Intervenția chirurgicală

Dacă o masă tumorală apare clinic circumscrisă ovarului, se intervine imediat chirurgical. Incizia abdominală trebuie să fie adecvată efectuării intervențiilor exploratorii și îndepărtării altor mase sau anomalități care nu au fost identificate imagistic sau la examenul clinic. Operația începe prin aspirarea lichidului de ascită și îndepărtarea colecțiilor peritoneale.

TABELUL 35-8. Clasificarea FIGO a carcinomului ovarian

Stadiu	Caracteristici
I	Creșterea limitată la ovare
IA	Creșterea limitată la un singur ovar; nu este prezentă ascită cu celule maligne. Nu sunt prezente tumori pe suprafața externă, capsula intactă
IB	Creșterea limitată la ambele ovare, nu prezintă ascită cu celule maligne. Nu sunt prezente tumori pe suprafața externă, capsula intactă
IC ^a	Tumora este fie în stadiul Ia sau Ib dar cu tumora pe suprafața unuia sau a ambelor ovare sau având capsula ruptă sau cu ascită prezentă conținând celule maligne sau colecții peritoneale pozitive.
II	Creșterea implică unul sau ambele ovare cu extindere pelvină
IIA	Extinderea cu metastaze către uter și la nivelul uterului și/sau trompelor
IIB	Extinderea către alte țesuturi pelvine
IIC ^a	Tumora este fie în stadiul IIA sau IIB dar se află la suprafața unuia sau ambelor ovare cu sau fără capsulă ruptă, cu sau fără ascită prezentă conținând celule maligne, având colecții peritoneale pozitive.
III	Tumora implică unul sau ambele ovare cu implantări peritoneale în afara pelvisului confirmate histologic, ganglioni limfatici regionali afectați. Metastazarea superficială a ficatului este echivalentă cu instaurarea stadiului III. Tumorile apar limitate la nivelul pelvisului dar cu extindere demonstrată histologic la nivelul intestinului subțire și a omentului.
IIIA	Tumora este limită în mare la nivelul pelvisului, cu ganglioni neafectați dar cu diseminare la nivelul suprafețelor peritoneale abdominale, confirmată histologic.
IIIB	Tumora implică una sau ambele trompe cu confirmare histologică a implantărilor la nivelul suprafeței peritoneale abdominale, însă fiind mai mici de 2 cm în diametru. Ganglionii limfatici sunt însă neafectați.
IIIC	Implantări abdominale mai mari de 2 cm în diametru și/sau ganglioni limfatici retroperitoneali sau inghinali afectați.
IV	Creșterea implică unul sau ambele ovare cu metastaze la distanță. Dacă efuziunea pleurală este prezentă este necesar un examen citologic pentru confirmarea stadiului IV. Metastazele parenchimului ficatului echivalează cu stadiu IV.¹

^aPentru a evalua impactul asupra prognosticului a diferitelor criterii în anumite cazuri cu stadii IC sau IIC, ar fi de valoare de știut dacă ruptura capsulei a fost spontană sau cauzată de chirurg, și dacă sursa celulelor maligne detectate a fost lavajul peritoneal sau ascită.

FIGO = Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie.

În cele ce urmează, se efectuează o histerectomie extrafascială și BSO. În lipsa existenței celulelor tumorale la nivel extraovarian, se recomandă îndepărtarea omentului infracolic sau cel puțin realizată o biopsie la nivelul acestuia. Adicional se realizează biopsii peritoneale aproape de diafragm. Următorul pas este reprezentat de limfadenectomie pelvică, infrarenală și para-aortică.

Intervenții laparoscopice se pot face în cazul pacienților depistate în stadiul I al cancerului ovarian, dar și în scop diagnostic pacienților din alte stadii. Avantajele sunt evidente: recuperare rapidă și spitalizare scurtă, însă procedura prezintă desigur limitări în ceea ce privește explorarea abdominală în cazul ganglionilor limfatici afectați din etajele inferioare.

O treime dintre paciente care prezintă mase tumorale circumscrise ovarului necesită intervenție chirurgicală și chimioterapie postoperatorie. În cazul pacienților aflate în stadiile IA, IB, grad 1 sau 2 al carcinomului ovarian epitelial se poate realiza doar ținerea sub observație postoperatorie fără alte tratamente.

Mentținerea fertilității

Aproximativ 10% dintre cancerele ovariene apar în rândul pacienților cu vârste sub 40 de ani. Se poate recurge la proceduri

chirurgicale de păstrare a fertilității dacă boala apare localizată la un singur ovar. În cazul pacienților aflate în stadiul I al bolii, prognosticul pe termen lung este unul favorabil în cazul unei anexectomii unilaterale.

Unele cazuri pot necesita chimioterapie postoperatorie, însă chiar și după aceasta paciențele pot fi capabile de concepție și menținerea până la termen a unei sarcini.

TABELUL 35-9. Distribuția cancerului ovarian în funcție de stadiile FIGO (n = 4825 pacienți)

Stadiu FIGO	Procente
I	28
II	8
III	50
IV	13

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.

După Heintz, 2006.

Chimioterapia adjuvantă

Pacientele aflate în stadiile I a sau I b, gradele 1, 2 sunt tratate doar prin intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, dacă gradul tumorii este 3 sau dacă pacientele se află în stadiile I c și II, se recomandă tratarea postoperatorie cu 3 până la 6 cicluri de Carboplatin (Paraplatin) și Paclitaxel (Taxol) în cadrul chimioterapiei. Pacientelor în stadiu III li s-a recomandat chimioterapia cu 3 până la 6 cicluri combinate din cele două prezentate anterior. Rata de recidivă în urma administrării acestor 3 cicluri este comparabilă cu cea rezultată în urma administrării a 6 cicluri de chimioterapie dar mult mai puțin toxică. Administrarea a 6 cicluri de chimioterapie scade însă vertiginos rata de recidivă.

Cu toate acestea mai mult de 20% dintre pacientele aflate în stadii primare dezvoltă recurențe în primii 5 ani postoperator, fiind nevoie de o strategie de tratament mai puternică. În regim experimental, GOG – Grupul Oncologic Ginecologic, a condus o încercare de tratament pentru pacientele aflate în stadiu III care cuprinde Carboplatin postoperator și chimioterapie bazată pe Paclitaxel, urmată de supraveghere săptămânală și administrare de Paclitaxel săptămânal timp de 24 de săptămâni. Din nefericire, nu a fost observat niciun beneficiu nici în cazul pacientelor aflate în stadiile incipiente ale bolii.

Supravegherea

După terminarea tratamentului, pacientele aflate în stadii incipiente trebuie ținute sub supraveghere la 2-4 luni în primii 2 ani de tratament. Din al 3-lea an vizita medicală se va face de 2 ori pe an, timp de 3 ani pentru ca apoi o vizită anuală să fie de ajuns. La fiecare vizită medicală pacienta trebuie supusă unui examen fizic complet, unui consult ginecologic precum și verificarea nivelurilor serologice ale CA125, dacă acestea au fost inițial crescute.

Părerile sunt însă împărțite. Un experiment multidisciplinar european a evaluat utilitatea nivelurilor de antigen CA125 în monitorizarea postoperatorie a cancerului primar după efectuarea terapiei primare, ajungându-se la concluzia că rezultatele testelor biochimice nu justifică începerea terapiei secundare sau a chimioterapiei în lipsa simptomatologiei clare de recidivă. Pacientele tratate după apariția simptomelor evidente de recidivă și nu înainte în funcție de nivelurile crescute de CA125, au prezentat o calitate mai bună a vieții decât cele tratate precoce și rate comparabile de supraviețuire.

Recurența bolii poate fi depistată și prin tehnici imagistice, cel mai la îndemână și cel mai edificator fiind CT-ul în ceea ce privește localizarea recidivelor pelvine și a metastazelor.

Managementul cancerului ovarian avansat

Aproximativ două treimi dintre pacientele diagnosticate cu cancer ovarian vor atinge stadiile 3-4 ale bolii, motiv pentru care toate etapele terapeutice urmăresc să conducă spre cel mai bun rezultat. Cazul ideal terapeutic este constituit de intervenție chirurgicală inițială citoreducțională, urmată de 6 cicluri de chimioterapie bazată pe platină. Cu toate acestea, multe dintre paciente nu vor fi candidatele ideale pentru tratamentul chirurgical primar datorită existenței unor mase tumorale ce nu pot fi îndepărtate. Pentru acest tip de paciente a fost realizat un stu-

diu European care a concluzionat că tratamentul inițial împreună cu chimioterapia, urmate de intervenția de „debulking” pentru eliminare a țesuturilor tumorale restante, atinge rezultate echivalente cu cele ale pacientelor fără această condiționare. Pentru a contracara eficient toți factorii clinici ce pot apărea pe parcurs, tratamentul trebuie personalizat fiecărui pacient.

Intervenția chirurgicală primară citoreducțională

Boala reziduală. Studii retrospective au demonstrat faptul că rata de supraviețuire crește în cazul pacientelor cu cancer ovarian dacă țesuturile tumorale restante abandonate în urma intervenției primare citoreducționale sunt mai mici de 2 cm. Prognosticul continuă să fie favorabil dacă reziduurile sunt din ce în ce mai mici: ajungând chiar și până la 0,5 cm. Succesul poate fi considerat optim în momentul în care reziduurile nu depășesc 1 cm. Cele mai mari rate de supraviețuire au fost raportate în cazul lipsei totale a reziduurilor.

Există multiple motive pentru care rezecția tumorilor maligne ovariene prelungește rata de supraviețuire, printre care poate cel mai important – îndepărtarea maselor ovariene chemorezistente. De asemenea, sunt îndepărtate mase ovariene necrozate, facilitând astfel administrarea medicamentelor către zonele rămase intacte, bine vascularizate. Nu în ultimul rând, țesuturile tumorale restante devin mult mai susceptibile la chimioterapie și datorită dimensiunilor reduse sunt necesare mai puține cicluri de tratament, scăzând totodată chemorezistența. De asemenea, intervenția protejează ganglionii limfatici, întârind sistemul imunitar. Intervenția chirurgicală primară citoreducțională este net superioară procedurilor laparoscopice datorită faptului că scopul urmărit de specialist este rezecția totală maximală a cancerului ovarian.

Abordarea chirurgicală a intervenției citoreducționale.

Se inițiază intervenția printr-o incizie verticală, asigurându-se pătrunderea în abdomen pentru o explorare optimă. Pacientele aflate în stadii avansate nu necesită lavaj peritoneal însă necesită evacuarea lichidului de ascită. Abdomenul este explorat cu atenție pentru a estima amploarea intervenției dar și fezabilitatea acesteia. Este preferată o intervenție minim invazivă dacă se estimează că reziduurile vor depăși mai mult de 2 cm. Dacă histerectomia sau BSO nu sunt posibile, este recomandată realizarea unei biopsii a ovarului și verificarea endometrialului prin dilatare și chiuretaj pentru a confirma carcinomul ovarian precum și a pentru a exclude posibilele metastaze de la nivel uterin. Dacă masa tumorală este rezecabilă, se preferă începerea intervenției cu cea mai puțin complicată procedură.

Deseori o omentectomie infracolică poate fi inițiată și extinsă dacă se consideră a fi necesară. Ulterior, se poate realiza o examinare histopatologică a secțiunii pentru a confirma diagnosticul prezumptiv de cancer ovarian epitelial. În continuare este evaluat pelvisul. Este suficientă asocierea unei histerectomii abdominale extrafasciale de tip I cu BSO. Cu toate acestea, dacă tumora este confluentă sau a invadat joncțiunea rectosigmoidiană este necesară o rezecție în bloc, fie o rezecție anterioară a joncțiunii recto-sigmoidiene, fie o exenterație pelvină.

Pacientelor cu noduli tumorali abdominali mai mici de 2 cm, corespunzători stadiului IIIB, li se recomandă biopsia ganglionilor paraaortici și pelvini bilateral, pentru a influența alege-

rea procedurii chirurgicale. Paciente aflate în stadii avansate, III c și IV, riscă să manifeste „unrecognized macroscopic nodal disease”, motiv pentru care varianta terapeutică optimă o reprezintă limfadenectomia sistematică.

Intervenția citoreducțională optimă poate necesita și alte proceduri adjuvante incluzând splenectomie, stripping al diafragmei / enterectomie sau rezecție segmentară a colonului, apendicectomie. Zonele unde s-a intervenit chirurgical agresiv prezintă șanse mai mari de minimalizare a cantității de țesut tumoral restant, fapt echivalent cu un prognostic mai bun.

Chimioterapia neoadjuvantă și chirurgia citoreducțională de interval

Există un număr considerabil de paciente care nu au parte de rezultate optime în urma primei intervenții chirurgicale. În multe dintre cazuri, tehnicile imagistice sugerează mase tumorale nerezecabile. Alte paciente pot fi mult compromise din punct de vedere clinic datorită comorbidităților asociate, îngrijirilor inițiale necorespunzătoare ginecologice sau oncologice, dar și din cauza volumelor mari de masă tumorală. În astfel de circumstanțe se recomandă 3 până la 4 cicluri de chimioterapie înainte de a încerca, după un anumit interval, o intervenție citoreducțională.

Chimioterapia neoadjuvantă alocă un interval de pregătire, de atenuare a condiției, fiind o procedură cu o morbiditate scăzută, rezultatele fiind de cele mai multe ori optime din punct de vedere al citoreducției și în același timp soldându-se și cu rate similare de supraviețuire în comparație cu intervenția primară. Cu toate acestea, în 2010 a fost efectuat un studiu (Vergote) pe un eșantion de 634 de paciente cu cancer epitelial ovarian aflate în stadiile III c și IV, prezentând țesut tumoral rezidual în etajul superior al abdomenului, în urma căruia s-a concluzionat că chimioterapia neoadjuvantă urmată de intervenția chirurgicală secundară de eliminare a țesuturilor tumorale restante nu prezintă rezultate inferioare intervenției citoreducționale primare. Din moment ce mai puțin de jumătate dintre paciente au avut parte de rezultate optime în urma intervenției primare, ratele de supraviețuire ale celor care nu s-au bucurat de același succes fiind comparabile cu ratele de supraviețuire ale pacienților care prezintă mase ovariene reziduale voluminoase, ce necesită un interval chimioterapeutic înainte de continuarea terapiei. De asemenea, s-a demonstrat că factorul care dictează rata de supraviețuire atât în cazul intervențiilor primare cât și a celor secundare este reprezentat de procentul de rezecție completă al tuturor formațiunilor macroscopice tumorale.

Așadar, rezultatele favorabile notabile în urma acestei variante terapeutice sunt observate în cazul pacienților aflate în stadii foarte avansate, cu mase ovariene masive sau inoperabile, sau în cazul pacienților care nu s-au bucurat de rezultate optime în urma intervenției inițiale.

Chimioterapia adjuvantă

Cancerul ovarian aflat în stadii avansate este considerat relativ sensibil la agenți citotoxici. Datorită avansărilor recente în identificarea substanțelor active, rata de supraviețuire a crescut considerabil în ultimele două decade. În ciuda acestor progrese, mai puțin de 20% dintre pacientele care necesită chimioterapie

vor fi vindecate. Acest lucru se datorează în mare parte masele tumorale chemorezistente și țesuturilor tumorale restante.

Chimioterapia intravenoasă. Chimioterapia bazată pe platină reprezintă principala metoda de elecție terapeutică pentru tratarea sistemică a majorității tipurilor de cancere ovariene. În prezent sunt studiate variante terapeutice alternative care să se preteze tratării carcinoamelor având componentă celulară de tip mucinos sau de tip clar, recunoscute pentru rezistența lor la platina. Într-un cadru experimental, două grupuri de studiu (GOG și AGO) testează posibilitatea de combinare a Carboplatinului cu Paclitaxel, varianta ce se dovedește a fi mai ușor de administrat, având o eficacitate similară și o toxicitate mult redusă. Drept urmare, cea mai larg utilizată alternativă terapeutică în SUA, administrată intravenos în cursul a 6 cicluri, este reprezentată de combinația Carboplatin-Paclitaxel.

Dacă sunt necesare cicluri adiționale, acest lucru este echivalent cu o ușoară chemorezistență tumorală, chemorezistență care se poate transforma într-o recurență a cancerului. În Europa se folosește mult mai frecvent Carboplatinul, administrat singur, această preferință bazându-se pe constatările experimentale ale societății ICON. Constatările nu au detectat niciun avantaj superior al terapiei combinate. Deși eficacitatea combinației este de necontestat, au fost urmărite și alte modificări: în cazul completării variantei terapeutice cu un al treilea agent citotoxic, datorită chemorezistenței în cazuri particulare, nu s-a constatat niciun efect superior. Adăugarea Bevacizumabului (Avastin) în timpul terapiei primare, urmate de terapie de mentenanță, nu a modificat spectaculos evoluția sub tratament. Nu în ultimul rând, s-a constatat că administrarea Paclitaxelului în doze frecvente, săptămânal, prezintă într-adevăr avantaje, însă sunt însoțite de un grad crescut de toxicitate. La momentul actual, este realizată o testare finală de definitivare a două variante terapeutice, comparând pe de o parte administrarea de doze frecvente de Paclitaxel combinat cu Carboplatin, cu o variantă Paclitaxel-Carboplatin o dată la 3 săptămâni. Cei ce vor beneficia cel mai mult de pe urma acestor tratamente vor fi pacienții care nu au avut parte de o eliminare totală optimă a masei ovariene tumorale, deci un nivel al reziduurilor tumorale suboptimal. În ambele grupuri terapeutice se administrează Bevacizumab opțional.

Chimioterapie intraperitoneală. În ianuarie 2006, Institutul Național de Cancer publica un anunț prin care încurajează folosirea chimioterapiei intraperitoneale. Acest anunț a coincis cu publicarea rezultatelor unui studiu realizat de GOG care urmărește rezultate comparate ale pacienților cu cancer ovarian aflate în stadiul III și cărora li se administrează fie chimioterapie pe cale intravenoasă, fie combinat intravenoasă-intraperitoneală Paclitaxel-Cisplatin. Durata medie de supraviețuire în cazul pacienților cărora li s-a administrat chimioterapie IV/IP a fost de 66 de luni, comparativ cu paciențele din primul grup în care durata medie de supraviețuire a fost de numai 50 de luni. Prin comparație, ambele grupuri au depășit pacienții tratați în studiul Vergote (29-30 de luni). În ciuda rezultatelor incontestabile, majoritatea clinicienilor încă consideră chimioterapia IP o metodă experimentală și nu încurajează practicarea ei de rutină. Din punct de vedere teoretic, avantajele sunt

TABELUL 35-10. Regim chimioterapeutic intraperitoneal pentru cancerului ovarian

Ziua 1	Paclitaxel 135 mg/m ² IV over 24 hour
Ziua 2	Cisplatin 100 mg/m ² intraperitoneal
Ziua 8	Paclitaxel 60 mg/m ² intraperitoneal

După Armstrong, 2006.

de asemenea de necontestat. Având în vedere faptul că acest tip de cancer se răspândește preponderant la nivelul suprafețelor peritoneale, administrarea IP ar crește doza de chimioterapie la nivelul tumorii și în mod clar și toxicitatea metodei. În mod evident, nu orice pacientă aflată în stadiu avansat al bolii este o candidată ideală pentru chimioterapia IP. Paciente aflate în stadiul IV, precum și cele având mase tumorale reziduale suboptimale, sunt cele care beneficiază cel mai puțin. Există probleme comune legate de catetere, iar rata de supraviețuire pe termen lung rămâne un fapt controversat. Chimioterapia IP ar trebui considerată fezabilă numai în cazul pacientelor având țesuturi tumorale reziduale optimale și mase tumorale de volume mici, sau în cazul pacientelor care au fost supuse unei intervenții chirurgicale primare reușite. Cu toate acestea, decizia de a primi sau nu tratament chimioterapeutic IP ar trebui să fie în totalitate o decizie aparținând pacientului informat. Având parte de susținerea Institutului Național de Cancer, sunt efectuate experimente prin care sunt testate în prezent variante mai noi de regimuri intraperitoneale care să compenseze dezavantajele curente. Astfel există un studiu realizat de GOG ce compară: 1. Paclitaxel administrat în doze dense și Carboplatin intravenos, 2. Paclitaxel administrat în doze dense și Carboplatin IP și 3. Regim modificat bazat pe Cisplatin IP. Toate cele 3 grupuri primesc simultan Bevacizumab urmat de terapia de mentenanță, de consolidare bazată pe Bevacizumab. Se anticipează că datele elaborate în urma studiilor să modeleze viitorul terapilor IP asupra cancerului peritoneal.

Managementul pacientelor în remisiune

Majoritatea pacientelor având cancer ovarian în stadiu avansat, supuse tratamentului combinat – chirurgie- chimioterapie bazată pe platină, vor intra în remisiune clinică susținută de rezultatele aparent normale ale examenului clinic, ale nivelurilor de CA125 precum și a explorărilor prin intermediul CT-ului. Cu toate acestea, aproximativ 80% dintre cazuri vor recidiva, prognosticul final fiind rezervat. Nivelurile scăzute ale CA125 sunt asociate cu mai puține recidive și rate de supraviețuire mai lungi. Din moment ce majoritatea pacientelor intrate în remisiune vor prezenta la un moment dat mase reziduale oculte de țesut tumoral, alcătuite din celule rezistente la chimioterapie, există multiple opțiuni terapeutice de considerat. Din nefericire, niciuna nu asigură beneficii sigure.

Supraveghere. După terminarea tratamentului, pacientele trebuie ținute sub supraveghere și examinate regulat și ținută o evidență clară a nivelurilor CA125. Pentru monitorizarea cancerului ovarian avansat se recomandă mai frecvent teste

imagistice. Indiferent de stadiu sau de aparentele semne de îmbunătățire, în urma tratamentului se recomandă urmărirea minuțioasă a oricărei urme de posibilă recidivă.

Intervenția chirurgicală secundară. Metoda de bază folosită în identificarea existenței țesutului tumoral restant este reprezentată de laparotomia secundară cu scopul de a verifica cavitățile peritoneale. Principalele sale indicații sunt evaluarea răspunsului la tratament precum și rezecția țesutului tumoral restant.

O intervenție secundară presupune mai mulți pași. În primul rând fluidul de ascită sau lavajul citologic trebuie colectate din momentul în care biopsia confirmă diagnosticul prezumptiv. În al doilea rând, toate suprafețele peritoneale trebuie examinate, incluzând inspectarea directă a diafragmului pentru a îndepărta orice ganglioni suspecti, adeziuni sau tumori. Se recoltează de rutină și biopsii peritoneale dar și de la nivelul omentului rezidual. Ganglionii pelvini și paraaortici sunt verificați dacă nu au fost rezecați în cursul primei intervenții. Laparoscopia secundară, varianta considerată mai puțin morbidă, reprezintă o variantă mai larg acceptată de către pacienți.

Cu toate acestea, din diverse motive, intervențiile secundare nu sunt efectuate în mod constant, părerile asupra beneficiilor laparotomiei sau laparoscopiei secundare fiind împărțite. Deși sunt utile în identificarea țesuturilor tumorale restante și eliminarea acestora, rata de supraviețuire nu are de fiecare dată de câștigat, neexistând dovezi asupra creșterii acesteia în urma efectuării intervenției.

Ca și concluzie, laparotomia secundară servește în primul rând drept instrument în evaluarea eficienței tratamentului în cadrul unui protocol experimental, deși niciun experiment nu a demonstrat un avantaj palpabil în ceea ce privește creșterea ratei de supraviețuire. Rezultatul intervenției secundare are valoare de factor prognostic, din moment ce o procedură ce relevă lipsa recurențelor este asociată cu o rată crescută a supraviețuirii. Pentru a rezuma, trebuie puse permanent în balanță morbiditatea procedurii precum și beneficiile așteptate, toate pentru prognosticul favorabil al pacientului.

Chimioterapie de mentenanță. Puține dovezi sugerează faptul că există avantaje în administrarea unui tratament adițional, în cazul pacientelor care intră în remisiune clinică după cele 6 cicluri de chimioterapie bazate pe platină. Cu toate acestea, datorită probabilității crescute de recurență a bolii, mai mulți agenți terapeutici au fost testați în cadrul unor studii experimentale, drept substanțe active ale terapiei de mentenanță, denumită și terapie de consolidare.

S-a observat că administrarea lunară de Paclitaxel timp de 12 cicluri crește cu 7 luni rata de supraviețuire, fără vreo urmă de progresie a bolii, în comparație cu administrarea a numai 3 cicluri de Paclitaxel administrare în terapia primară, însă acest beneficiu a apărut numai în cazul pacientelor cu niveluri serice ale CA125 scăzute. Toxicitatea cumulată a metodei este însă de necontestat, cel mai notabil efect fiind apariția neuropatiei, motiv pentru care doza de medicament este redusă drastic, administrării terapiei de mentenanță pe termen lung.

La momentul actual, pentru a se verifica dacă Paclitaxel administrat în doze mai mici sau CT 2103 (Xyotax) pot scădea rata mortalității, GOG conduce un experiment de faza III pentru pacientele aflate în stadii avansate ale cancerului ovarian care au intrat în remisiune după terapia primară standard (chimioterapie bazată pe platină). În acest experiment sunt testate inclusiv proprietățile terapeutice ale Bevacizumabului ca metodă terapeutică de consolidare.

Radioterapia. Rareori pacienții aflați în remisiune după terapie primară sunt îndrumați către radioterapie la nivelul întregului abdomen, datorită rezultatelor contestate și datorită riscului crescut de expunere la toxicitate și enterită radica, în urma iradierii. Cu toate acestea eficiența pe termen lung a acestei strategii de consolidare este comparabilă cu cea realizată prin alte modalități. În concluzie, radioterapia poate fi luată în considerare pentru unele pacienți cu leziuni microscopice detectate prin chirurgie secundară.

Factori prognostici

Rata supraviețuirii în urma parcurgerii tuturor stadiilor cancerului de epiteliu ovarian este de numai 45%, mult scăzută în comparativ cu cea a cancerului uterin (84%) sau a celui cervical (73%). Rata supraviețuirii depinde în mare măsură de nivelul de metastazare, asociat stadiului FIGO. Factorii necesari prognosticului sunt anexați în **tabelul 35-12**. Ca și o particularitate, s-a constatat că simplii purtători ai mutației genei BRCA prezintă un prognostic ușor mai favorabil, datorită sensibilității crescute la chimioterapie bazată pe platină, însă acesta nu este valabil pe termen lung.

Managementul cancerului ovarian recurent

Un prim semn al recurenței îl reprezintă creșterea graduală a nivelului CA125. Acest indiciu de natură biochimică al progresului cancerului este imediat contracarat prin administrare de Tamoxifen cu toxicitate minimă. În continuare pacientele fie pot începe chimioterapia în scop profilactic, fie pot fi ținute sub observație până la apariția simptomelor. În lipsa tratamentului acestea pot apărea între 2 și 6 luni. Invariabil, tumora va fi localizată nespecific la nivelul abdomenului. În funcție de

TABELUL 35-11. Rata de supraviețuire în următorii 5 ani după operație

Stadiu	Supraviețuirea la 5 ani (%)
Localizat (circumscriș sitului primar)	92
Regional (afectează ganglionii limfatici regionali)	72
Distant (cancer metastazat)	27
Necunoscute (neclasificat)	22

După National Cancer Institute, 2011c.

TABELUL 35-12. Cei mai importanți factori de prognostic favorabili pentru cancerul ovarian

Vârstă mică
Evoluție pozitivă
Alte tipuri celulare în afară de celule clare și mucinoase
Tumori bine diferențiate
Volum mai mic al bolii/tumorii în urma intervenției chirurgicale
Absența ascitei
Tumori reziduale mai mici în urma intervenției chirurgicale primare citoreducționale

După National Cancer Institute, 2011c.

data apariției recurenței, boala capătă diverse denumiri iar alternativele terapeutice variază. Astfel, dacă recurența apare încă din timpul chimioterapiei primare, boala ia numele de „platinum-refractory disease”. Apărută după aproximativ 6 luni, este definită drept cancer ovarian prin rezistență la platina. Pentru pacientele din ambele categorii, singura opțiune terapeutică o reprezintă chimioterapia care să nu includă citostatice bazate pe platină precum Paclitaxel, Doxil - Doxorubicina lipozomală, Docetaxel - Taxoter, Topotecan - Hycamtin sau Gemcitabine - Gemzar. Dacă recurența apare la mai mult de 6-12 luni, chiar 18-24 de luni de la efectuarea completă a terapiei primare, pacientele sunt considerate sensibile la platina și prezintă un mare număr de alternative terapeutice. Deși pacientele cu cancer ovarian primar, detectat în stadii incipiente, prezintă cele mai mari șanse de vindecare, pacientele cu recurențe prezintă prognostice asemănătoare pacientelor aflate în stadii avansate.

Intervenția chirurgicală citoreductivă în cazul recurenței cancerului ovarian

Pacientele care pot fi supuse acestei alternative terapeutice prezintă următoarele particularități: 1. prezintă sensibilitate la platină; 2. recurența apare după un interval de repaus prelungit (peste 6-12 luni); 3. recurența a fost delimitată unilocular în abdomen; 4. nu prezintă ascită. Pentru a maximiza șansele de reușită, țesuturile tumorale trebuie să fie minime însă verificările ulterioare demonstrează de multe ori contrariul în mai mult de jumătate dintre cazuri.

Chimioterapie compensatorie

În ciuda intervențiilor chirurgicale secundare, chimioterapia bazată pe platină reprezintă tratamentul de elecție. Carboplatina combinată cu Paclitaxel sau Gemcitabine prezintă efecte ușor superioare administrării Carboplatinei în combinație unică, însă are efecte inferioare Carboplatinei în combinație cu Doxorubicin Liposomal Pegylat, combinație cu rata mult mai mare de succes și fără toxicitate aferentă. Alți agenți des utilizați sunt reprezentanți de Topotecan sau Docetaxel iar recent descoperit ca având efecte promițătoare - Bevacizumab.

Indiferent de ordinea în care sunt selectate regimurile chimioterapice, reevaluarea periodică se poate realiza în urma a cel

puțin 2-3 cicluri de chemioterapie pentru a constata beneficiile. Un răspuns al nivelurilor CA125 împreună cu modificarea sau nu a dimensiunilor tumorii după cum releva CT-ul, oferă suficiente informații pentru a continua terapia sau nu. Paciențele care nu răspund la tratament vor fi îndrumate către un tratament mai eficient.

Selectarea chimioterapiei se bazează pe rata răspunsurilor la chimioterapie a variantelor tipuri histologice de epitelii ovariene transformate malign. Deși ar fi mai plauzibil că tratamentul să fie personalizat după nevoile și caracterile individuale ale pacientei decât o selecție empirică de medicamente, s-a demonstrat in vitro lipsa de eficacitate a acestei metode.

Ameliorarea stadiilor terminale ale cancerului ovarian

În timpul tratamentului pot apărea episoade ocluzive comune, intermitente, ale intestinului subțire și colonului. Cu toate acestea, la un moment dat, pacienții cu boli recurente vor prezenta o amplificare a simptomelor, cu înrăutățirea stării generale, fapt ce obliga reevaluarea procedurii chirurgicale paliative.

Ocluzia intestinală care nu poate fi ameliorată prin suțione nazogastrică poate fi abordată prin două modalități. Se întâmplă frecvent ca pacienta să solicite o intervenție chirurgicală agresivă, soldată cu nutriția parenterală totală, ulterior continuând chimioterapia. O altă variantă ar consta fie într-o colostomie, fie într-o ileostomie sau într-un bypass intestinal. De multe ori, intervenția nu este eficientă datorită multiplelor obstrucții totale sau parțiale regăsite la nivelul tractului digestiv. Prin urmare, condiția poate fi rar ameliorată datorită timpului de evacuare a conținutului intestinal crescut, ca și consecință a carcinomatozei peritoneale difuze, sau când condiția actuală cere un bypass, în urma căruia pacienta va manifesta sindromul intestinului scurt. Recuperarea este de asemenea incertă datorită apariției fistulelor enterocutane, reobstrucției sau a oricărui alt eveniment ce crește morbiditatea. Pentru anumite paciente cea mai bună abordare o reprezintă amplasarea unui tub pentru gastrostoma, hidratare intravenoasă precum și măsuri specifice de îngrijire. Decizia finală în privința terapiei alese trebuie luată în urma unei discuții ce subliniază toate opțiunile valabile de tratament, deoarece prognosticul pacientei cu neoplazie ovariană precum și natura evoluției generale, dar și posibilitatea realistă de a apărea decesul în urma modificării tratamentului, trebuie să fie cunoscute de către pacientă.

Un alt scenariu comun întâlnit la pacientele aflate în stadiile terminale ale cancerului ovarian, îl reprezintă reaccumularea lichidului de ascită, fenomen ce poate fi însă contracarat prin paracenteza repetată precum și implantarea unui cateter peritoneal (Pleurx).

Cu toate că aceste proceduri se pliază pe nevoile anumitor paciente, trebuie recunoscut faptul că evoluția acestei boli nu poate fi totalmente oprită. De aceea, se poate întâmpla ca orice intervenție paliativă bine intenționată să se transforme într-o complicație catastrofală, însă aceste intenții nu trebuie să lipsească din niciun plan de tratament. Ca și exemplu, în cazul unei paciente cu o stare stabilă și funcție renală normală, cu o stenoza ureterală indusă de către tumoră și o hidronefroza aferentă, nu este necesară realizarea unei nefrostomii.

Toți pacienții suferinzi de boli incurabile merita o şansă, o abordare pozitivă, plină de speranță, însă fără ca medical care îngrijește un astfel de pacient să își piardă din realism și onestitate. De multe ori așteptările devin nerealiste cu privire la beneficiile chemoterapiei, fiind preferată o atitudine emoțională rezervată. Nicidecum însă nu trebuie slăbită relația de încredere medic-pacient, relație centrată permanent pe îmbunătățirea calității vieții pacientelor aflate în stadiul terminal al cancerului ovarian.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Al-Barrak J, Santos JL, Tinker A, et al: Exploring palliative treatment outcomes in women with advanced or recurrent ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 122(1):107, 2011
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335:1950, 1996
- Alberts DS, Markman M, Muggia F, et al: Proceedings of a GOG workshop on intraperitoneal therapy for ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 103(3):738, 2006
- Alleti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al: Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 208:614, 2009
- Alleti GD, Dowdy SC, Podratz KC, et al: Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 100:283, 2006
- Alvarado-Cabrero I, Cheung A, Caduff R: Tumours of the fallopian tube and uterine ligaments [Tumours of the fallopian tube]. In Tavassoli FA, Devilee P (eds): *World Health Organization Classification of Tumours*. Geneva, WHO, 2003, p 206
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Practice Bulletin No. 103, April 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prophylactic oophorectomy. Practice Bulletin No. 7, September 1999
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. Committee Opinion No. 477, March 2011
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer. Committee Opinion No. 165, December 1995
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354:34, 2006
- Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al: Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 13:2752, 1995
- Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al: The risk of endometrial cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations: a prospective study. *Gynecol Oncol* 104(1):7, 2007
- Bell J, Brady MF, Young RC, et al: Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 102:432, 2006
- Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al: Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 27:1419, 2009
- Bristow RE, Palis BE, Chi DS, et al: The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol* 118:262, 2010
- Buller RE, Lallas TA, Shahin MS, et al: The *p53* mutational spectrum associated with *BRCA1* mutant ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 7:831, 2001
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 25:5165, 2007
- Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, et al: Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 99:11, 2002
- Buyss SS, Partridge E, Black A, et al: Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 305(22):2295, 2011
- Buyss SS, Partridge E, Greene MH, et al: Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA* 305(22):2295, 2011