

STUDII CLINICE

Clinica de Obstetrică-Ginecologie nr. 1 (cond.: prof. dr. K. Boga, doctor în medicină) și Clinica de Obstetrică-Ginecologie nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Rădulescu, doctor în medicină) din Tîrgu-Mureș

OBSERVAȚII CLINICE PE BAZA UNUI LOT DE 394 MALIGNOAME OVARIENE

K. Boga, E. Huszár, C. Rădulescu, E. Căpîlnă, I. Frincu, L. Lázár,
I. Nagy, L. Nagy, V. Nandriș, I. Oláh

Prezenta lucrare constituie o sinteză a constatărilor și concluziilor mai importante la care am ajuns la sfîrșitul perioadei anilor 1980—1985, în care am efectuat cercetări privind posibilitățile unui diagnostic cît mai precoce și ale unui tratament complex cît mai eficace în tumorile maligne ale ovarului. Această cercetare a fost retrospectivă pe un material de 19 ani (1962—1980) reprezentat de 272 cazuri și prospectivă pe un material de 5 ani (1981—1985) care cuprinde un lot de 122 cazuri, deci dispunem global de datele a 394 bolnave, observate și tratate într-o perioadă de 24 ani.

Ne-am hotărît să abordăm această temă de cercetare avînd în vedere:

— creșterea incidenței cancerului ovarian și a ponderii acestuia în mortalitatea prin malignoamele sferei genitale ale femeii, fapte observate atît pe plan mondial, cît și la noi;

— greutățile unui diagnostic precoce, reflectate prin faptul că majoritatea absolută a bolnavelor au fost internate peste tot în stadii avansate cu șanse minime de vindecare;

— problemele deosebite și delicate care caracterizează tactica și strategia terapeutică în cancerul de ovar.

În perioada anilor 1962—1985 au fost internate la noi 55603 ginecopate, dintre care 2901 femei cu malignoame ale sferei genitale, reprezentînd 5,2% din totalul bolnavelor. Raportat la aceste cifre, cancerul de ovar are o incidență de 13,5% în materialul nostru de 24 ani.

Creșterea consecventă a numărului bolnavelor cu cancer de ovar, respectiv a incidenței acestei localizări este demonstrat de cifrele din tablelele nr. 1, 2 și 3:

Pe cînd în anii 1960 numărul anual al internărilor pentru cancer de ovar recent depistat nu depășește cifra de 10, iar în anii 1970 se situează între 10 și 20, în anii '80 se găsește constant peste 20.

* Lucrare prezentată la Sesiunea de comunicări științifice a personalului didactic și de cercetare de la catedrele I.M.F. Tîrgu-Mureș. (29 XI 1986).

Numărul anual al cazurilor internate cu malignom ovarian

Anul	Nr. caz	Anul	Nr. caz	Anul	Nr. caz	Anul	Nr. caz
1962	7	1968	8	1974	14	1980	27
1963	8	1969	10	1975	20	1981	29
1964	8	1970	11	1976	21	1982	22
1965	8	1971	16	1977	23	1983	24
1966	10	1972	17	1978	19	1984	23
1967	8	1973	17	1979	20	1985	24

Tabelul nr. 2

Numărul anual al cazurilor internate cu malignom ovarian (comparativ)

Anul	Nou depistate	Reinternate	Total internări
1962	7	2	11
1963	8	1	13
1964	8	2	14
1965	8	2	13
1966	10	4	16
1967	8	4	15
1980	27	14	54
1981	29	13	57
1982	22	11	57
1983	24	15	74
1984	23	11	75
1985	24	11	72

Tabelul nr. 3

Incidența cancerului genital (comparativ)

Anul	Neo. col.	Neo. corp	Neo. de ovar	Alte loc.	TOTAL
Anii 1962—1966					
1962	79 (76,6%)	11 (10,6%)	7 (6,7%)	5 (5,8%)	102
1963	80 (76,1%)	10 (9,5%)	8 (7,6%)	7 (6,6%)	105
1964	68 (71,5%)	14 (14,7%)	8 (8,4%)	5 (5,2%)	95
1965	76 (74,5%)	14 (19,7%)	8 (7,8%)	5 (4,9%)	102
1966	47 (60,2%)	14 (17,9%)	10 (12,8%)	7 (8,9%)	78
Total	350 (72,6%)	62 (12,8%)	41 (8,5%)	29 (6,6%)	482
Anii 1976—1980					
1976	86 (60,9%)	30 (21,3%)	21 (14,9%)	4 (2,9%)	141
1977	90 (58,9%)	36 (23,6%)	23 (13,9%)	5 (3,4%)	154
1978	70 (55,1%)	34 (26,7%)	19 (14,9%)	4 (3,1%)	127
1979	56 (49,5%)	35 (30,9%)	20 (17,6%)	2 (1,7%)	113
1980	63 (46,6%)	39 (28,8%)	27 (20,0%)	6 (4,4%)	135
TOTAL	365 (54,4%)	174 (25,9%)	110 (16,4%)	21 (3,1%)	670

Anii 1981—1985

1981	69 (54,7 ⁰ / ₀)	23 (18,2 ⁰ / ₀)	29 (23,0 ⁰ / ₀)	5 (3,9 ⁰ / ₀)	126
1982	80 (54,7 ⁰ / ₀)	34 (23,2 ⁰ / ₀)	22 (15,0 ⁰ / ₀)	10 (6,8 ⁰ / ₀)	146
1983	56 (48,2 ⁰ / ₀)	28 (24,1 ⁰ / ₀)	24 (20,6 ⁰ / ₀)	8 (6,9 ⁰ / ₀)	116
1984	47 (52,8 ⁰ / ₀)	17 (19,1 ⁰ / ₀)	23 (25,8 ⁰ / ₀)	2 (2,2 ⁰ / ₀)	89
1985	50 (43,8 ⁰ / ₀)	35 (30,7 ⁰ / ₀)	24 (21,1 ⁰ / ₀)	5 (4,4 ⁰ / ₀)	114
TOTAL	302 (51,1⁰/₀)	137 (23,2⁰/₀)	122 (20,7⁰/₀)	30 (5,0⁰/₀)	591

Creșterea este evidențiată în mod și mai concludent prin compararea numărului anual al totalului de internări pentru cancer de ovar pe primii și ultimii șase ani ai perioadei studiate. Între 1962—67 totalul internărilor și reinternărilor pe ani este între 11 și 16, cifra crește la peste 50 în 1980—81—82, și la peste 70 în 1983—1985. Incidența cancerului ovarian din totalul malignoamelor genitale crește permanent și în mod semnificativ în acești 24 ani, ea este de 6,7% în 1962, 8,5% pe primii cinci ani (1962—66), ajungând la 25,8% în 1984, respectiv la 20,7% pe ultimii cinci ani (1981—85).

Tabelul nr. 4

Repartiția bolnavelor pe grupe de vîrstă (ani)

Anul	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	peste 70
1962—1980	4 ⁰ / ₀	12,2 ⁰ / ₀	22,5 ⁰ / ₀	33,3 ⁰ / ₀	20,2 ⁰ / ₀	6,6 ⁰ / ₀
1981—1985	5 ⁰ / ₀	9,6 ⁰ / ₀	24,3 ⁰ / ₀	34,1 ⁰ / ₀	20,6 ⁰ / ₀	5,3 ⁰ / ₀
TOTAL	4,6⁰/₀	10,9⁰/₀	23,6⁰/₀	33,9⁰/₀	20,6⁰/₀	5,9⁰/₀

Tabelul nr. 5

Repartiția după mediul de proveniență al bolnavelor

Anul	Mediul rural	Mediul urban
1962—1980	55,1 ⁰ / ₀	44,8 ⁰ / ₀
1981—1985	51,1 ⁰ / ₀	48,5 ⁰ / ₀
TOTAL	53,2⁰/₀	46,8⁰/₀

Tabelul nr. 6

Repartiția bolnavelor după ocupație

Anul	Muncitoare	Funcționare	Casnice	Colectiviste	Pensionare
1962—80	12,2 ⁰ / ₀	13,2 ⁰ / ₀	22,9 ⁰ / ₀	28,2 ⁰ / ₀	23,2 ⁰ / ₀
1981—83	13,6 ⁰ / ₀	18,3 ⁰ / ₀	17,5 ⁰ / ₀	23,8 ⁰ / ₀	26,6 ⁰ / ₀
TOTAL	12,9⁰/₀	15,7⁰/₀	20,2⁰/₀	26,3⁰/₀	24,9⁰/₀

Din tabelul nr. 4, reiese că grupa cea mai afectată este cea a femeilor între 51—60 ani (33,9%), cancerul de ovar manifestându-se în aproape 80% între vîrstele de 40 și 70 ani.

În materialul nostru majoritatea bolnavelor provin din mediul rural (tabelul nr. 5), și — în concordanță cu această dată — cele mai multe dintre ele sînt agricultoare-colectiviste (tabelul nr. 6).

Analiza momentului stabilirii diagnosticului este importantă. Din tabelul nr. 7 se observă că diagnosticul a fost pus preoperator în majoritatea cazurilor (48,7%), intraoperator în 34,8% și postoperator, pe baza EHP în 16,5%. Un diagnostic de certitudine, pus preoperator se bazează ori pe date clinice și de laborator culese prin folosirea unor mijloace de investigație clinică, paraclinică și de laborator moderne, care permit depistarea bolii și în stadii incipiente (examen ecografic, laparoscopie plus biopsie, examen citologic prin lavaj peritoneal, din lichidul ascitic, biopsii țintite cu acul etc.), ori și din nefericire, această situație este preponderentă și în materialul nostru, diagnosticul se stabilește preoperator, pe baza unor semne clinice evidente, caracteristice stadiilor avansate.

Tabelul nr. 7

Anul	Preoperator	Intraoperator	Postoperator (histol.)
1962—80	51,8%	33,5%	14,6%
1981—85	45,6%	36,0%	18,3%
Total	48,7%	34,8%	16,5%

În această privință este instructivă cifra de 51,8%, care arată că diagnosticul a fost pus preoperator în majoritate absolută în perioada 1962—1980, cînd boala a fost depistată în 59,7% în stadiile III și IV, iar în perioada 1981—85, diagnosticul a fost pus preoperator în 45,6%, cînd stadiilor III-IV le-a revenit 53,5%! Scăderea cifrei care exprimă preponderența stadiilor avansate în momentul depistării bolii antrenează scăderea cifrei care exprimă frecvența diagnosticelor puse preoperator!

Din cele expuse reiese că majoritatea absolută a bolnavelor au fost internate cu malignoame de ovar ajunse în stadii avansate III-IV. Cifrele tabelului nr. 8, demonstrează categoric acest fapt. Situația devine și mai defavorabilă dacă adăugăm stadiilor III-IV și cele din II/b-c, considerînd cu drept că și acestea sînt stadii avansate. Depistarea bolii în stadiile I/a-b-c- și II/a, zise inițiale, cu șanse mai bune de vindecare, se înregistrează numai în 25,3% a cazurilor, calculat global pe 24 ani. Cifra este de 23,9% pe anii 1962—68 și de 28,5% pe ultimii cinci ani, am înregistrat deci o creștere minimă, dar totuși semnificativă!

Majoritatea covârșitoare a bolnavelor a beneficiat de un tratament chirurgical, numai în 4,7% a cazurilor nu s-a intervenit operator. Este evident că s-a intervenit — cu puține excepții — și în stadiile III și IV. Termenul de „operabilitate” și implicit cel de „inoperabilitate” trebuie interpretat în mod aparte în cazul cancerului de ovar! În cancerul de

col uterin inoperabilitatea înseamnă un stadiu avansat, în care o intervenție chirurgicală nu numai că nu are rost (cu excepția intervențiilor efectuate în scop hemostatic), eradicarea chirurgicală a cancerului fiind imposibilă, ci este inutilă și dăunează bolnavei. În cancerul de ovar o intervenție va fi indicată însă și în stadii avansate, deci la bolnave care

Tabelul nr. 8
Stadiul evolutiv la depistarea bolii

In primii cinci ani (1962—1966)			
Stadiu I	— 16,2 ⁰ / ₀		
Stadiu II	— 23,8 ⁰ / ₀	stadiu I—II	— 40 ⁰ / ₀
Stadiu III	— 46,2 ⁰ / ₀	stadiu III—IV	— 80 ⁰ / ₀
Stadiu IV	— 13,8 ⁰ / ₀		
In ultimii cinci ani (1981—1985)			
Stadiu I	— 24,0 ⁰ / ₀		
Stadiu II	— 22,5 ⁰ / ₀	stadiu I—II	— 46,5 ⁰ / ₀
Stadiu III	— 46,5 ⁰ / ₀		
Stadiu IV	— 7,0 ⁰ / ₀	stadiu III—IV	— 53,5 ⁰ / ₀
S t a d i u			
	I	II	III IV
In primii 19 ani (1962—1980)	15,2 ⁰ / ₀	24,9 ⁰ / ₀	45,1 ⁰ / ₀ 14,6 ⁰ / ₀
In ultimii 5 ani (1981—1985)	24,0 ⁰ / ₀	22,5 ⁰ / ₀	46,5 ⁰ / ₀ 7,0 ⁰ / ₀
Global 1962—1985	19,7 ⁰ / ₀	23,7 ⁰ / ₀	45,8 ⁰ / ₀ 10,8 ⁰ / ₀
	stadiu I—II		stadiu III—IV
	43,4 ⁰ / ₀		56,6 ⁰ / ₀
Diagnostic precoce, stadiu I—II/a			
	1962—1966 : 23,9 ⁰ / ₀		
	1981—1985 : 28,5 ⁰ / ₀		
	Global 1962—1985 : 25,3 ⁰ / ₀		

nu pot fi vindecate prin metode chirurgicale. Aceasta ori în scop citoreductiv, pentru a facilita sarcina de loc ușoară a tratamentului chimic, eventual actinoterapeutic sau imunologic, ori numai în scop diagnostic (explorativ), dar tot cu implicații terapeutice: obținere de țesut tumoral pentru EHP, determinarea gradului de malignitate, sensibilității in vitro față de agenții citostatici (oncocitobiogramă), deci intervenții chirurgicale utile, efectuate pe bolnave cu cancer de ovar „inoperabile“. În același timp și termenul de „operabilitate“ este discutabil, știind că se poate efectua o intervenție așa-zisă radicală (histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și eventual cu omentectomie totală sau parțială) și în prezența unor metastaze abdominale sau îndepărtate. Este cunoscut și faptul că — chiar în stadiul I/a — se vor găsi metastaze subdiagnosticabile în peste 10% a cazurilor! Deci — teoretic și practic — se poate afirma că nu există caz de cancer ovarian la care folosirea unor metode chirurgicale, mai puțin sau mai mult radicale, să nu fie justificate — pe de o parte, iar pe de altă parte, practic nu este nici o bolnavă, care poate

fi vindecată numai prin metode chirurgicale, fără asocierea altor procedee terapeutice. Datele cuprinse în tabelul nr. 9 trebuie interpretate deci, prin prisma celor arătate anterior:

— operații radicale, ca intervenții primare, au fost efectuate global în 42,5%, iar în ultimii cinci ani în 47,3%.

Tabelul nr. 9
Tratament chirurgical

Anul	Operații radicale	Op. paliative	Lap. exploratorie
Intervenții primare			
1962—1966	35,7%	35,2%	29,1%
1981—1985	47,3%	28,2%	24,9%
1962—1980	37,6%	38,2%	23,9%
1981—1985	47,3%	28,2%	24,9%
Global	42,5%	33,6%	24,2%
Operații „second look“			
1962—1980	2,2%	2,5%	5,9%
1981—1985	10,5%	5,8%	16,5%
Global	6,3%	4,1%	11,2%
1962—1966	1,0%	2,0%	5,4%
1981—1985	10,5%	5,8%	16,5%

Operații paliative (rezecții parțiale, operații citoreductive) au fost făcute în 33,6%, iar laparotomii explorative cu biopsii și în ultimii ani cu recoltare de țesut pentru efectuarea oncocitobiogramei au fost executate în 24,2% din totalul intervențiilor;

— operații secundare, reintervenții de tip „second look“ au fost efectuate global pe 21,7% a bolnavelor reinternate după efectuarea tratamentului citostatic. Frecvența se ridică la 32,8% în 1981—85. În acești ultimi cinci ani reintervenția a fost radicală în 10,5% a bolnavelor, paliativă în 5,8%, iar exploratorie în 16,5%. Putem afirma, interpretând aceste procente, că tratamentul chimic energetic, aplicat în unele cazuri în mod țintit, pe baza oncocitobiogramelor, a făcut posibilă efectuarea operației radicale în 10,5% a bolnavelor, a permis o intervenție citoreductivă în 5,8%, iar în 16,5% relaparotomia explorativă a constat ori vindecarea completă, ori — din contră — un status nemodificat sau chiar agravat, care nu a permis nici o tentativă de intervenție paliativă.

Tabelul nr. 10 prezintă repartizarea procentuală a diferitelor tipuri histologice, deci a diferitelor forme ale celor 394 malignoame ovariene. În 82,8% a cazurilor s-au găsit tumori provenite din epiteliu celomic, adenocarcinoame de diferite tipuri, cel mai frecvent chistadenocarcinoame papilifere seroase (34,9% din totalul tumorilor). Este surprinzător de scăzut procentul tumorilor metastazice (3%), reprezentând numeric 12 ca-

zuri. Se cunoaște tipul histologic al tumorii la 375 bolnave (95,3%), în 4,7% (19 cazuri) nu s-a intervenit chirurgical și nu s-a făcut nici examen histopatologic.

Tabelul nr. 10

Repartizarea procentuală a diferitelor tipuri histologice

A. Tumori provenite din epiteliu celomic	
— chistadenoc. papilifer seros	: 34,9% (138)
— chistadenoc. papilifer	: 20,8% (83)
— adenoc.	: 11,8% (47)
— adenoc, nediferențiat	: 8,7% (34)
— adenoc. mucipar	: 4,9% (20)
— adenoc. endometroid	: 1,1% (4) Total: 82,8%
B. Tumori stromale gonadale	
— tumori cu celule tecale	: 1,7% (7)
— tumori cu celule granuloase	: 2,3% (9)
— arenoblastom	: 0,7% (3) Total: 4,7%
C. Tumori provenite din celule germinale	
— disgerminom	: 1,6% (6)
— teratom malign	: 1,6% (6) Total: 3,2%
D. Tumori mezenchimale nespecifice	
— fibrosarcom	: 1,6% (6) Total: 4,6%
E. Tumori metastatice	
	: 3,0% (12)

TOTAL 95,3% (375)

În 4,7% (19) a cazurilor nu s-a făcut ex. histologic (nu s-a intervenit chirurgical)

Am încercat să acordăm bolnavelor noastre un tratament complex, având la bază un tratament chirurgical „agresiv” cu tendință de radicalitate rezonabilă, căruia i s-a asociat un tratament chimioterapeutic, în mod consecvent și obligatoriu în ultima perioadă și radioterapia în funcție de tip histologic, dar mai ales de posibilitățile locale. În perioada 1962—1981 s-a apelat și la radioterapia convențională în 26—30% a cazurilor. Din 1982 am renunțat la acest tratament, îndrumând bolnavele noastre la diferite centre oncologice pentru a beneficia de tratament radiologic cu radiații de înalte energii, inexistent la noi. S-a administrat Au¹⁹⁸ coloidal în perioada ultimilor cinci ani intraperitoneal sau endolinfatic la 26 bolnave în stadii III-IV, care au fost tratate paralel și cu citostatice.

Chimioterapia administrată bolnavelor noastre a fost și ea dependentă de posibilitățile locale, respectiv de agenții citostatice de care am dispus.

În primii 19 ani (1962—1980) 24,0% a bolnavelor nu au beneficiat de tratament chimic, restul, deci 76% a bolnavelor au primit tratament citostatic (în 7,6% tratament exclusiv citostatic, iar în 68,4% a cazurilor în completarea tratamentului (chirurgical). Citostaticul a fost dat în for-

mă monoterapeutică în 68⁰ (în majoritatea cazurilor ciclofosamidă), 32⁰ a bolnavelor tratate chimic au beneficiat de un tratament combinat polichimioterapeutic, iar la 21.3% a bolnavelor agentul citostatic, Endoxanul sau Girostanul a fost administrat și postoperator-intraperitoneal.

În perioada 1981—85 la 15,8⁰ a cazurilor operate, din cauze diferite nu s-a administrat o chimioterapie asociată, fie că s-a considerat că bolnava a fost tratată chirurgical — radical în fază incipientă, fie din alte motive. În 84,2⁰ s-au administrat citostatice în completarea tratamentului chirurgical. Raportul dintre mono- și polichimioterapie s-a inversat față de perioada precedentă, în acești cinci ani 61,2⁰ a bolnavelor au primit o polichimioterapie și numai 38,8⁰ au fost tratate cu un singur citostatic. 34.6% a primit citostatice și intraperitoneal, pe lângă tratamentul administrat parenteral. Începînd din 1981, grație colaborării cu profesorul László I. și colab. (disciplina de microbiologie), s-a procedat la testarea in vitro a sensibilității celulei canceroase față de diferite citostatice (oncocitobiogramă), efectuînd acest test la 66 bolnave, dintre care 18 în st. II, 32 în st. III, iar 16 depistate în st. IV. S-au făcut teste la nouă citostatice diferite și s-au obținut următoarele rezultate:

Tabelul nr. 11

Citostatice	Sensibil	Moderat sensibil	Rezistent
Ciclofosamidă	21	5	11
Vincristin	26	6	9
Vinblastin	29	4	5
Florafur	8	3	3
Methotrexat	15	3	6
Leuceran	4	4	10
Girostan	16	3	2
Levofolan	10	3	—
Adriblastin	6	1	1

Tratamentul chimic a fost planificat sau ulterior modificat pe baza acestor rezultate, făcînd combinații cu 2-3 agenți citostatici diferiți, față de care celulele au fost mai sensibile.

Rezultatele obiective ale tratamentului complex-asociat în general și eficacitatea tratamentelor chimice în special sînt foarte greu de apreciat. Nu dispunem — din nefericire — de datele privind supraviețuirea de peste 5 ani a bolnavelor noastre. În aceste condiții — cel puțin deocamdată — nu putem trage concluzii valabile în privința eficacității tratamentului complex chimio-chirurgical folosit.

Pînă cînd nu vom dispune de mijloace și metode noi, ca cele imunologice, monoclonale, care vor fi capabile să identifice prin teste simple antigenii specifici tumorali, eventual chiar de organ și care vor permite depistarea precoce în masă a tumorilor, nu ne rămîne altă posibilitate în decelarea timpurie a malignoamelor de ovar, decît cea a screeningului

clinic; organizarea acțiunilor de examinare ginecologică în masă a populației feminine, în special a grupelor de vîrstă cele mai periclitare, pentru identificarea fiecărei femei cu formațiuni ovariene și sancționarea lor chirurgicală. Numai depistarea în stadii incipiente și cu șanse mai bune de vindecare a malignoamelor ovariene și aplicarea unei terapii complexe radio-chimio-chirurgicale moderne și eficace vor permite scăderea mortalității ridicate a cancerului de ovar.

*K. Boga, E. Huszár, C. Rădulescu, E. Căpîlnă, I. Frîncu, L. Iăzar, I. Nagy,
L. Nagi, V. Nandriș, I. Oláh*



**CLINICAL OBSERVATIONS BASED ON A GROUP OF 394
OVARIAN MALIGNOMAS**

By analysing a group of 394 patients with ovarian malignomas observed and treated during a period of 24 years, the authors arrived at a large number of conclusions. They pointed out the permanent increase of the incidence of ovarian cancer (6.7% in 1962, 25.8% in 1984), as well as the fact that most patients were hospitalized in advanced stage (II/b-c, III, IV), only 25.3% of the cases revealed in stages considered incipient (I and II'a). They discuss the problems of strategy and tactics in therapy, the content and interpretation of the terms "operability", "inoperability" in ovary cancer, the aspect of surgical and chemico-cytostatic treatment, underlining the fact that their material affords proofs in favour of chemical treatment carried out according to the oncocytobiograms.
