

## PATOGENIA CANCERULUI OVARIAN: PROBLEME ȘI PARADOXE

**Anatolie Cernîi**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Diana Osadcii**, **Alexandru Gudima**, dr. h. în medicină, **Tatiana Cernîi**, **Ghenadie Djuromschi**, **Sergiu Roșca**, dr. în medicină, **Eugen Goroșenco**, Institutul Oncologic din Moldova

În acest studiu s-a întreprins o tentativă de a aduce la un numitor comun datele proprii și cele din literatura de specialitate referitor la cancerul ovarian – boală cu o patogenie foarte obscură. Datele proprii au fost obținute prin cercetarea histopatologică a materialului postoperator al 226 de bolnave de cancer ovarian primar și metastatic. O parte de piese tisulare (22 de cazuri) au fost investigate electronomicroscopic și imunohistochimic (detectarea expresiei colagenului IV).

Termenul „cancer ovarian” este aplicat în cazurile de tumoră malignă cu originea din mezoteliul peritoneal modificat, care acoperă suprafața ovarului [1]. Tumorile epiteliale maligne reprezintă 90% din toate neoplaziile ovariene maligne și manifestă numeroase aspecte histologice asemănătoare, de regulă, celor caracteristice epiteliiilor din endocervix, endometru sau trompelor uterine, care au aceeași origine embriologică ca și epiteliul de la suprafața ovariană [2, 3]. În studiul nostru, din 226 tumori epiteliale maligne, 174 (77%) au fost carcinoame seroase, 34 (15%) – carcinoame mucinoase, 10 (4,5%) – carcinoame endometrioide și 8 (3,5%) – carcinoame mezonefroide.

Pe Glob, cancerul ovarian este cea mai frecventă cauză de deces printre tumorile ginecologice maligne, pentru că este decelat în stadiile avansate, când s-au produs deja dereglări grave în organismul femeii [4]. Mai puțin de 1/4 de cancere ovariene sunt diagnosticate în stadiul I, când rata vindecărilor constituie aproape 90%, ea fiind mai mică de 20% în cazurile de cancer ovarian avansat. În Republica Moldova, cancerul ovarian în ceea ce privește mortalitatea ocupă locul II (5,6 cazuri de deces la 100 000 populație feminină în 2004), fiind întrecut de cancerul cervixului uterin (11,0 cazuri de deces la 100 000 populație feminină în 2004). De menționat că numai în 2004 în republică au fost diagnosticate 18% de cancere ovariene în stadiul I. Mortalitatea provocată de cancerul ovarian nu s-a micșorat semnificativ de-a lungul anilor, din cauza obscurității particularităților biologice ale acestuia, care duc, la rândul lor, la absența unor markeri biologici specifici, care ar permite depistarea la timp a acestei afecțiuni ovariene [5,6].

Sunt insuficiente datele despre evenimentele moleculare și genetice, asociate cu inițierea, promoția și progresia, începând cu o neoplazie precoce și terminând cu un cancer ovarian avansat. Totuși este știut [7] că în cancerul ovarian se produce un număr mare de schimbări genetice, ce au drept rezultat atât activarea oncogenelor celulare, cât și pierderea controlului desfășurării ciclului celular de antioncogenele alterate. Însă numai unele gene schimbate pot deveni markeri diagnostici sau o țintă a terapiei acestui cancer [8, 9].

În privința stărilor precursorare cancerului ovarian există opinii controversate: a chisturilor incluzionale, formate prin invaginare epitelială de la suprafața ovarului [10], a tumorilor benigne [11] și chiar a tumorilor la limita malignității [12]. Unii cercetători [3, 13] au revizuit concepția privind originea cancerului din epiteliul de acoperire a ovarului și au lansat o ipoteză alternativă, conform căreia cancerul ovarian se dezvoltă din structurile secundare (reziduale) ale sistemului Müllerian. H. Salazar și colab. (1996) [14] au fost printre primii care au analizat detaliat particularitățile histologice ale ovarelor extirpate cu scop preventiv la femeile sănătoase cu risc ereditar sporit de apariție a cancerului ovarian. În plus, la numărul sporit de chisturi incluzionale, ei au observat multe alte schimbări în ovarele studiate după ooforectomia profilactică: pseudostratificarea și papilomatoza epitelială de acoperire, invaginări adânci ale acestuia în corticală și alterări în stroma ovariană.

Noi am cercetat particularitățile histologice ale ovarului controlateral cu cel afectat de cancer și am constatat devieri patologice în 44 (52,6%) din 76 de ovare examinate (*tab. 1*).

## Schimbări histologice în ovarul controlateral celui afectat de carcinom seros

<i>Schimbări histologice</i>	<i>Nr. de paciente</i>
Chist folicular	27
Hiperplazie stromală	6
Chist paraovarian	4
Chist incluzional	3
Chist dermoid	2
Endometrioză	1
Tumora Brenner	1

Cele mai frecvente schimbări în ovarul controlateral cu cel afectat de cancer sunt manifestate prin chisturi foliculare, hiperplazie stromală, chisturi paraovariene și incluzionale, ambele tipuri fiind acoperite la suprafața internă cu epiteliu identic cu cel de la suprafața ovarului. Chisturile foliculare ar putea menține o hiperestrogenimie cu schimbări proliferative în organele-țintă, inclusiv în ovar, iar chisturile epiteliale și hiperplazia stromală, ținând cont, de asemenea, de datele lui H.Salazar, pot fi considerate drept substrat precoce pentru un posibil cancer ovarian.

Conform ipotezei ovulației neîntrerupte (fără de sarcini și perioade de lactație), propuse în 1971 de M. F. Fathalla [15], multiple rupturi postovulatorii și reparările care urmează duc la apariția mutațiilor în epiteliul de la suprafața ovarului. Datele epidemiologice confirmă predispunerea la un cancer ovarian a femeilor cu un număr mare de cicluri menstruale în timpul vieții [16]. Contraceptivele orale, gestația și lactația protejază femeia de un eventual cancer ovarian prin reducerea numărului total de ovulații și prin existența perioadelor anovulatorii, când numeroase celule epiteliale de la suprafața ovarului se află în apoptoză – fenomen de eliminare a celulelor cu defecte genetice dobândite [17, 18].

Epiteliul normal al suprafeței ovariene nu conține markeri tisulari specifici, ale căror schimbări se au în evidență un început de dezvoltare a cancerului [19]. În cadrul oncogenezei ovariene, epiteliul suprafeței ovariene cu o morfologie simplă (*fig. 1, 2*) se transformă într-un epiteliu mai diferențiat cu o structură complexă, caracteristică pentru epiteliiile derivate din ductul Müller. Oncogeneza ovariană are, astfel, un început paradoxal, deoarece nu se încadrează în legitățile debutului cancerului din alte organe, în care epiteliiile neoplazice sunt mai puțin diferențiate decât epiteliiile normale.

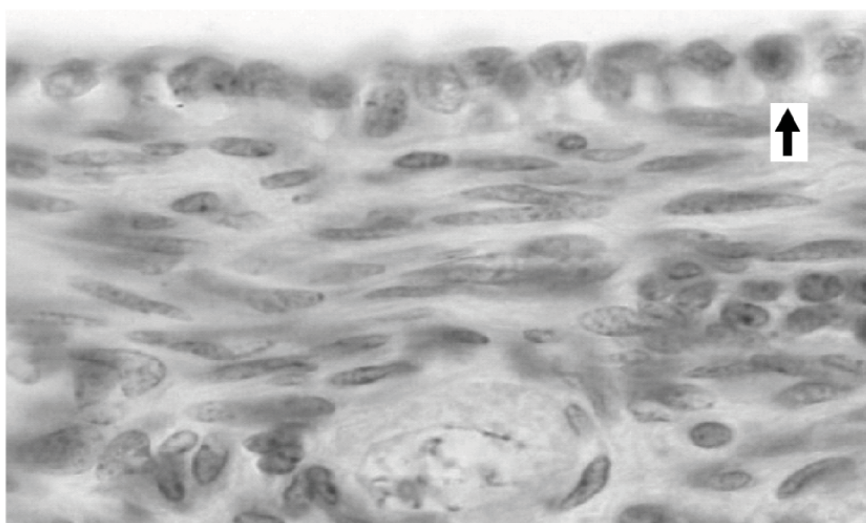


Figura 1. Structura histologică a suprafeței ovariene. Este indicat (→) epiteliul unistratificat cubic. Colorație cu hematoxilină și eozină x700

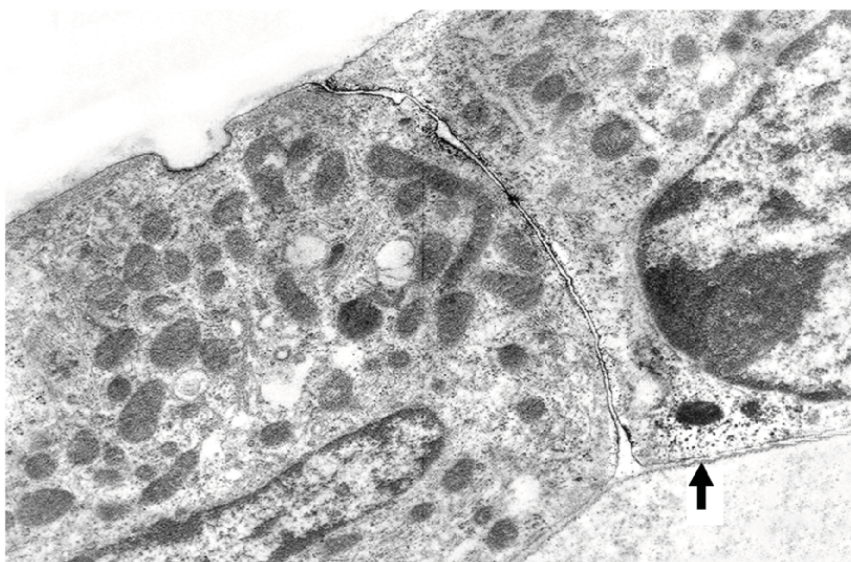


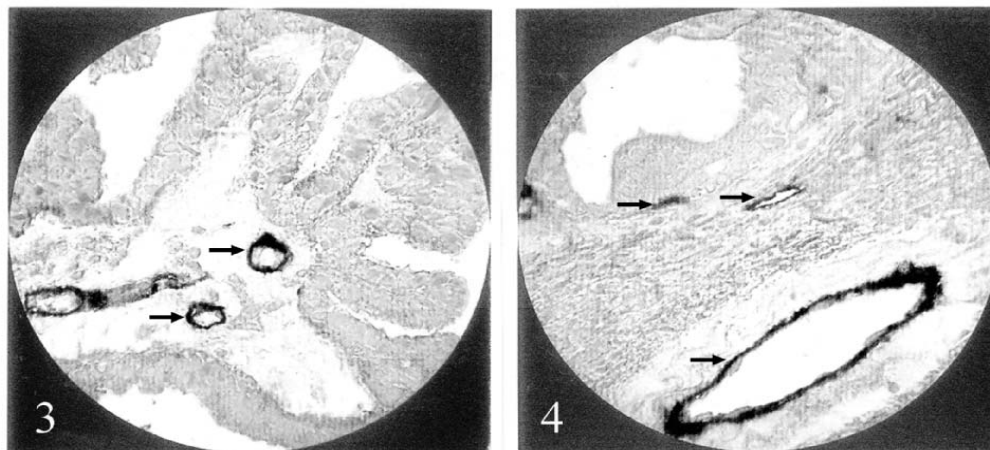
Figura 2. Celulele epitelului de la suprafața ovariană nu formează joncțiuni intercelulare specializate. Este indicată (→) membrana bazală. Electronografie x10000

Această diferențiere ieșită din comun a epitelului suprafeței ovariene este asociată cu expresia E-cadherinei, care nu este prezentă în epitelul ovarian normal [20]. De menționat că E-cadherina este o moleculă de adeziune intercelulară, un inductor și un marker al diferențierii epiteliale, posibil un supresor al oncogenezei, deoarece în toate carcinoamele, cu excepția celor ovariene, expresia E-cadherinei este defectă și deseori stopată. Conform datelor lui N. Auersperg și colab. (1999), markerul diferențierii E-cadherina apare în leziunile preneoplazice și indică schimbările precoce în oncogeneza ovariană. Diminuarea considerabilă a adeziunii intercelulare este una din condițiile declanșatoare ale procesului metastatic, numai nu pentru cancerul ovarian. Printr-o evoluție paradoxală, deocamdată neînțeleasă, cancerul ovarian avansat și metastazele lui abdominale continuă să expreseze E-cadherina și alte molecule de adeziune intercelulară [22].

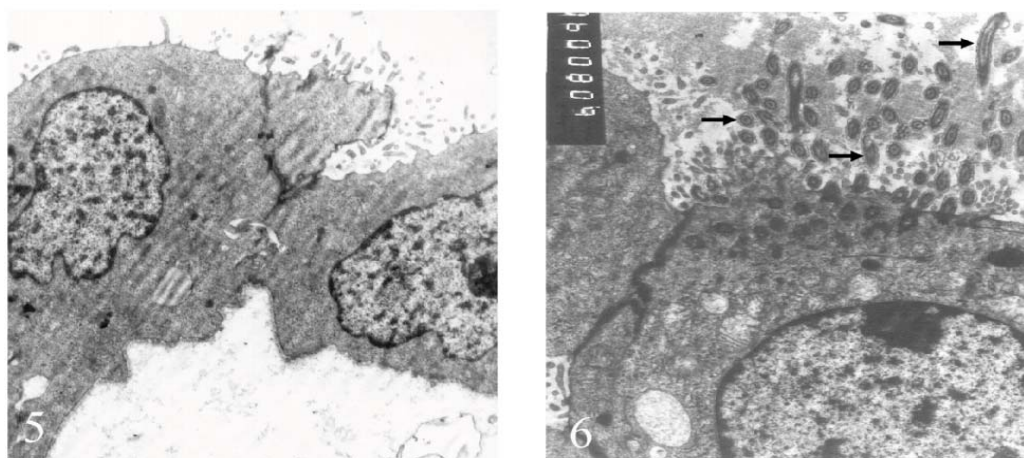
Studiul nostru histopatologic, care include 114 cazuri de metastaze omentale ale cancerului ovarian, demonstrează că metastaze mici, cu dimensiunile până la 0,5 cm, reprezintă grupări celulare compacte, înconjurate de țesut adipos omental. Unele din acestea sunt diferențiate, conțin structuri glandulare și papilare, sunt înconjurate de stromă fibroasă, rareori decelându-se formarea corpusculilor psamomatoși. În metastazele omentare mari (cu dimensiunile de la 1 cm până la 15 cm și mai mult) parenchimul este diferențiat în structuri glandulare și/sau papilare, reflectându-se, în majoritatea cazurilor, structura tumorii primare. Trebuie de remarcat faptul că în cancerul ovarian primar relația parenchim-stromă este de aproximativ 3:1, iar în metastazele omentale – de aproximativ 2:3. Menționăm că până în prezent rămâne neabordată problema inducerii stromei de celulele ovariene canceroase, rămânând problema sursei stromei fibroase-fibroblastice în omentul constituit din adipocite, vase sangvine și limfatice, precum și din mezoteliul de la suprafață.

Din datele noastre electronomicroscopice rezultă că metastazele omentale mici sunt alcătuite din celule diferențiate, care aderă una la alta, formând joncțiuni specializate de tipul desmosomilor, zonelor aderente (ariile în care se află E-cadherina) și zonelor ocludente. Celulele neoplazice se grupează în formațiuni sferice cu „muguri” la exterior – aglomerări din câteva celule cu microvili, iar în unele cazuri cu cili, la suprafața liberă (fig. 6).

Prezența celulelor ciliate, constatate de noi, a celor mai diferențiate celule în derivatele ductului Müllerian este o altă ciudățenie a cancerului ovarian avansat, deoarece în adenocarcinoamele originare din epitelium ciliat este stopată diferențierea terminală – formarea cililor [23]. Cilii au fost depistați numai în metastazele cancerului ovarian, în tumorile primare investigate fiind absenți. În fine, un nou paradox al cancerului ovarian este absența frecventă a membranei bazale subepiteliale (*fig. 3, 4, 5*), confirmată de noi prin cercetări electronomicroscopice și imunohistochimice.



*Figura 3 și 4.* Evidențierea imunohistochimică a collagenului IV din membranele bazale în carcinomul seros ovarian. Este indicată prezența collagenului IV în vasele sangvine și prezența acestuia numai în unele arii sub epitelium neoplazic x320



*Figura 5.* Absența aproape totală a membranei bazale sub epitelium neoplazic al carcinomului ovarian seros. Electronogramă x4800

*Figura 6.* Cili (→) la suprafața celulei epiteliale din implantul metastatic în oment. Electronograma x5000

Trebuie făcută o remarcă: nu există epitelii normale și structuri epiteliale neoplazice fără de membrana bazală. Cert este faptul că în carcinoamele de diferită localizare membrana bazală subepitelială, deși e prezentă, poate avea rupturi, prin care celulele neoplazice se propagă în stroma conjunctivă, formând imediat o nouă membrană bazală. În cancerul ovarian și metastazele lui membrana bazală subepitelială deseori la distanță mare lipsește, fiind prezentă în permanență numai sub endoteliul vaselor sangvine din stromă (*fig. 3, 4*). Aceste date sunt, de fapt, o lămurire a tendinței de formare a membranei bazale defectate și a diferențierii celulare sporite în cancerul ovarian. Pe de o parte, absența în numeroase arii a membranei bazale facilitează ruperea mai ușoară de la substratul stromal a celulelor canceroase, iar, pe de altă parte, prezența moleculelor de adeziune (a cadherinelor) și a joncțiunilor intercelulare specializate permite a forma

mici grupe celulare, mai rezistente ca celulele solitare la acțiunea mediului, de asemenea a crea prin polarizare microvili și cili apicali, ceea ce este posibil numai în colectivele celulare, dar nu și în celulele izolate. De altfel, prezența cililor poate fi un factor care facilitează propagarea grupelor de celule neoplazice în lichidul ascitic.

Din datele expuse în acest studiu se poate concluziona că în cancerul ovarian cu o patogenie ieșită din comun poate fi aplicat un tratament neordinar.

### Bibliografie selectivă

1. Fox H., *Pathology of early malignant change in the ovary* // Int. J. Gynecol. Pathol., 1993, 12, p. 153-155.
2. Ozols R.F., Schwartz P.E., Eifel P.J., *Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma*, în: "De Vita V.T. et al., editor. Cancer Principles and Practice of Oncology", Philadelphia, New York, Lippincott, Raven, 1997, p. 1502-1534.
3. Dubeau L., *The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes?* // Gynecol. Oncol., 72, 1999, p. 434-442.
4. Society, American Cancer, *Cancer facts and figures*, Atlanta G. A., American Cancer Society, Inc., 2003.
5. Bast R.C., Jr. *Status of tumor markers in ovarian cancer screening J.* // Clin. Oncol., 2003, 21, p. 200-205.
6. Ozols R.F., Daly M.B., Klein-Szanto A. et al., *Specific Keynote: chemoprevention of ovarian cancer: the journey begins* // Gynecol. Oncol., 2003, 88, S 59-66, discussion S 67-70.
7. Berchuck A., Kohler M.F., Bast R.C., Jr. *Molecular genetic features of ovarian cancer*. Prog. Clin. Biol. Res., 1966, 394, p. 269-284.
8. Aunoble B., Sanches R., Didier E., Bignon Y.J., *Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review)*. Int. J. Oncol., 2000, 16, p. 567-576.
9. Havrilesky L.J., Berchuck A., *Molecular alterations in sporadic ovarian cancer*, În: "Rubin S.C. and Sutton G.P., editor. Ovarian Cancer", Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, p. 22-42.
10. Aoki Y., Awada N., Tanaka K., *Early form of ovarian cancer originating in inclusion cysts. A case report* // J. Reprod. Med., 45, 2000, p. 159-161.
11. Powell D.E., Puls L., Van Nagell J. // Jr. *Current concepts in epithelial ovarian tumors; does benign to malignant transformation occur?* Human Pathol. 23, 1992, p. 846-847.
12. Puls L.E., Powell D.E., DePriest P.D. et al., *Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma* // Gynecol. Oncol., 47, 1992, p. 53-57.
13. Scully R.E., *Pathology of ovarian cancer precursors* // J. Cell. Biochem. Suppl., 1995, 23, p. 208-218.
14. Salazar H., Godwin A.K., Daly M.B. et al., *Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies* // J. Natl. Cancer Inst. 1996, 88, p. 1810-1820.
15. Fathalla M.F., *Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia?* // Lancet, 2, 1971, p. 163.
16. Riman T., Persson I., Nilsson S., *Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer. Review of epidemiological evidence*. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 49, 1998, p.695-707.
17. Whittemore A.S., Haris R., Hnire J., *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case – control studies*. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Colaborative Ovarian Cancer Group. Am. J. Epidemiol., 136, 1992, p. 1212-1220.
18. Rodrigues G.C., Walmer D.K., Cline M., Krigman H. Et al., *Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis?* // J. Soc. Gynecol. Investig., 5, 1998, p. 271-276.
19. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C. et al., *Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology and pathology* // Endocr. Rev., 22, 2001, p. 255-288.

20. Auersperg N., Ota T., Mitchell G.W., *Early events in ovarian epithelial carcinogenesis: progress and problems in experimental approaches* // Int. J. Gynecol. Cancer, 12, 2002, p. 691-703.
21. Auersperg N., Pan J., Grove B.D. et al., *E-cadherin induces mesenchymal to epithelial transition in human ovarian surface epithelium* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 1999, p. 6249-6254.
22. Sundfeldt K., *Cell-cell adhesion in normal ovary and ovarian tumors of epithelial origin: an exception to the rule* // Mol. Cell Endocrinol., 202, 2003, p.89-96.
23. Черный А.П., *Изменение структур клеточной поверхности и организации эпителиальной ткани в процессе развития рака шейки матки*. Дисс. доктора мед. наук, Москва-Кишинэу, 1985.

### Rezumat

Investigațiile materialului postoperator de la 226 pacienți și datele din literatura de specialitate confirmă că în cadrul oncogenezei ovariene epiteliul de la suprafața ovariană cu o structură simplă se transformă în structuri histologice diferențiate și complexe. Acest fenomen este în controversă cu transformarea neoplasică și apariția altor tumori epiteliale maligne, care sunt mult mai puțin diferențiate decât epiteliul de origine.

### Summary

Our data on 226 patients and previous studies indicate, that during ovarian oncogenesis, morphologically simple surface epithelium is transformed into highly differentiated and complex histological structures. This phenomenon is opposite to majority of other epithelial malignant tumors, that during neoplastic transformation becomes less differentiated than the origin epithelium.

## ROLUL EXAMENULUI CLINIC ȘI PARACLINIC ÎN DIAGNOSTICUL ȘI PLANIFICAREA TRATAMENTULUI CARCINOMULUI IN SITU MAMAR

**Simona Chiaburu**, dr. în medicină<sup>1</sup>, **Vasile Jovmir**, dr. h. în medicină<sup>1</sup>, **Natalia Rotaru**, dr. în medicină<sup>2</sup>, Institutul Oncologic din R.Moldova<sup>1</sup>, USMF „N. Testemițanu”<sup>2</sup>

Termenul carcinomul in situ (CIS, carcinomul neinfiltrativ, carcinomul neinvaziv) se folosește pentru a defini proliferarea celulelor epiteliale maligne în sistemul ductal-lobular fără depășirea membranei bazale și fără invazie în țesutul conjunctiv. Conform datelor unor autori, frecvența carcinomului in situ constituie 5-40% din totalitatea cancerilor glandei mamare primar depistate (12,13,14,20). În Moldova frecvența CIS alcătuiește 2- 2,2% .

În anul 1898 a fost publicată o lucrare documentală despre cancerul neinvaziv, iar în 1908 A.Cornil a descris asemănarea celulelor cancerului invaziv cu celulele canceroase delimitate de epiteliul ductal. G.Cheatle și M.Cutler printre primii au propus ca CIS să fie considerată o formă de cancer, reprezentată de un complex de celule maligne, delimitate de epiteliul, neincluzând în proces membrana bazală. CIS face parte din formele precoce de cancer. Conform clasificării internaționale după sistema TNM (2003, ediția 6 UICC), CIS se atribuie la stadiul 0, iar tumora primară este considerată T<sub>is</sub>. Cancerul in situ este diagnosticat numai morfologic din cauza dimensiunilor micoscopice ale tumorii. În realitate manifestarea clinică a CIS poate atinge de la 5-10cm, chiar și mai mult, neavând la examenul morfologic semne de invazie (3,12,14,20). Din aceste considerente mulți autori au propus ca CIS să fie divizate în două grupe: clinică (tumoare palpabilă) și subclinică (depistată numai la examenul mamografic) (1,16,19,20). Există două tipuri de CIS: ductal (DCIS), ce se dezvoltă din epiteliul ductal și lobular (LCIS), ce se dezvoltă din epiteliul lobular. Cel mai frecvent este depistat carcinomul ductal in situ (DCIS).

Datele din literatura de specialitate (5,12,16,19,15) demonstrează că eficacitatea tratamentului bolnavilor cu cancer al glandei mamare depinde preponderent de stadiul bolii. Prin urmare, ar fi ideal