

2. Berek J.S., Hacker N.F., eds. Practical gynecologic oncology. 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p. 285-326.
3. Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1987; 15, p.7-10.
4. Ferenczy R.J., Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1989, 160, p. 126-31.
5. Kurman R.J., Norris H.J. Endometrial carcinoma. In: Kurman R.J., ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. 3d ed. New York: Springer-Verlag, 1987, p.352.
6. Mack T.M., Pike M.C., Henderson B.E., Pfeffer R.I., Gerkins V.R., Arthur M., et al. Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. N Engl J Med 1976, 294, p.1262-7.
7. Parazzini F., La Vecchia C., Bocciolone L., Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. Gynecol Oncol 1991, 41, p.1-16.
8. Poma P.A. Endometrial cancer: broadening the focus on prevention. Female Patient 1997, 22, p. 39-43.
9. Sofroni D. Argumentarea clinico-morfologică a individualizării tratamentului cancerului de corp uterin. Teză de doctor habilitat în medicină. Chişinău, 1996.

Rezumat

Actualmente, cancerul endometrial reprezintă una din problemele stringente abordate în ginecologia oncologică. Ocupând poziția a 4-a în structura maladiilor genitale feminine, această patologie solicită un interes deosebit rețelei medico-sanitare și necesită efectuarea unor studii suplimentare în acest domeniu. Investigațiile clinice au inclus 232 de paciente afectate de cancer endometrial și 54 de paciente cu patologii benigne ale uterului. Vârsta medie a fost de 53,0±8,2 ani. Concluzii: prezentul studiu a demonstrat înțâietatea tipului endometrioid al cancerului endometrial în structura reprezentării histologice a cancerului endometrial (73,3%); tumorile neendometrioidice cu pronostic nefavorabil au alcătuit 26,7%.

Summary

Nowadays, endometrial cancer represents an important problem that is worth of debates in gynecology oncology. This pathology occupies the 4-th place in female tract's morbidity structure and demands special attention to be paid by health care system. Our investigations included 232 patients with endometrial cancer and 54 non-cancer patients with benign uterine diseases. The mean age was 53,0±8,2 years. The present study has demonstrated endometriosis is the most representing type of endometrial cancer (73%); non-endometriosis tumors with unfavorable prognosis constitute 26,7%.

DIAGNOSTICUL CANCERULUI OVARIAN RECIDIVANT

Alexandru Gudima dr. hab. în medicină, Institutul Oncologic, **Tudor Rotaru** dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Galina Lupașcu** dr. hab. în biol., Institutul de Genetică și Fiziologie a Plantelor al AȘM

Actualitatea temei. Cancerul ovarian rămâne una dintre cele mai dificile probleme ale oncoginecologiei.

Conform Agenției Internaționale de studiere a cancerului, anual în lume se înregistrează circa 165 mii de cazuri noi de cancer ovarian, iar 100 de mii de femei decedează anual în urma acestei patologii.

Atât lipsa unei simptomatologii specifice, cât și a metodelor de screening și diagnostic precoce, fac ca 70-80% din paciente să fie depistate în stadiile III - IV, iar tratamentul administrat asigură o supraviețuire de 5 ani doar în 30-50% din cazuri.

În linii generale, tratamentul cancerului ovarian este definitiv și include intervenția chirurgicală, cu excizia maximal posibilă a tumorii primare și metastazelor acesteia, urmată de 6 cure de polichimioterapie cu includerea preparatelor de platină.

În același timp, doar la 30-40% dintre paciente operate primar, este posibil de efectuat operație optimală cu tumoare restantă mai mică de 2 cm. Evoluția naturală a cancerului ovarian este agresivă și la 50-60% din paciente, la interval de 8-16 luni, apar recidive locale sau metastaze. Diagnosticul și tratamentul acestei categorii de paciente este cel mai dificil și nu sunt elaborate tactici și metode univoc aprobate [4, 5].

Scopul lucrării: a constat în ameliorarea rezultatelor diagnosticului la pacientele cu cancer ovarian recidivant și metastatic în bazinul mic.

Material și metode. În studiu au fost incluse 130 de paciente cu recidive și metastaze de cancer ovarian, tratate în Institutul Oncologic din Moldova, în perioada anilor 1995-2006. Pacientele incluse în studiu au fost divizate în două loturi: primul lot constituie 67 de bolnave ce au efectuat tratament combinat

(chirurgical+chimioterapic). În al doilea lot au fost incluse 63 de paciente, care au efectuat tratament complex (chirurgical+chimioterapic+radioterapic).

S-au analizat fișele de observație, s-au studiat rezultatele investigațiilor clinice, paraclinice (USG, colonoscopia, radioscopia-grafia cutiei toracice, nivelul seric al antigenului CA-125), s-au studiat protocoalele și analizele histopatologice ale tumorii, intervențiile chirurgicale primare.

Materialul a fost prelucrat statistic apreciind χ^2 , $p \geq 0,5$.

Metodele utilizate în diagnosticul recidivelor și metastazelor de cancer ovarian. În scopul diagnosticului de recidive după o anamneză minuțioasă, studierea acuzelor pacientelor, caracterului simptomatic, durata și intensitatea acestora, s-au utilizat următoarele metode și procedee: examenul clinic și ginecologic al pacientelor, inclusiv tușeul recto-vaginal care a servit în calitate de metodă-standard.

Examenul ultrasonografic al abdomenului și bazinului mic la aparatul SAL – 77 A (Toşhiba corporation, Japonia), cu ajutorul transductorilor sectorali și liniari, în benzi de frecvențe de emisie-recepție de 1,5-3,5 și 7,5 MHz, care permit captarea și prezentarea imaginii în regim M,2D și Doppler.

Puncția fornexului posterior (puncția recidivelor și metastazelor ghidată cu USG).

Investigațiile s-au efectuat în laboratorul Ultrasonografie al Institutului Oncologic din Republica Moldova, după o pregătire standardizată a bolnavelor, pe vezica urinară plină, ceea ce permite deplasarea anselor intestinale în partea superioară și formarea unei ferestre acustice naturale pentru propagarea undelor ultrasonore în cavitatea bazinului mic.

Colonoscopia se efectua după o pregătire standard a pacientelor pentru investigații colonoscopice cu ajutorul aparatului „Filips”. Se analiza starea mucoasei intestinului și rigidității pereților intestinali.

Determinarea antigenului tumoral CA-125 s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), folosind chituri de reactive ale firmei „UBI” (*united biotech inc*), SUA, cu aparat de colorimetrie „Stat FAX 303”.

Radioscoopia-grafia cutiei toracice se efectua la aparatele de radiodiagnostic EDR-750B, PYM-20, Sirescop SX-70, pentru excluderea sau depistarea metastazelor pulmonare și a pleureziilor.

Extinderea procesului tumoral s-a determinat conform clasificării internaționale după sistemul TNM, ediția 1998.

Starea generală a pacientei s-a apreciat în scara Karnovsky și ECOG – OMS.

Evaluarea eficacității diferitelor metode de tratament al cancerului ovarian recidivant și metastatic în bazinul mic a fost efectuată prin calcularea ratelor, proporțiilor, valorilor medii, iar comparația dintre loturi – prin calcularea testului de semnificație „t-Student”, gradului de semnificație „p” și testului neparametric χ^2 .

Analiza cauzelor tumorilor restante, recidivelor și metastazelor de cancer ovarian în bazinul mic.

Tratamentul cancerului ovarian și rezultatele nesatisfăcătoare, în mare măsură, sunt condiționate de agresivitatea biologică a tumorii, demonstrată prin extinderea masivă a acesteia în abdomen, generalizarea expresă a procesului prin poliserozite, rezistența la polichimioterapie.

Dificultățile principale în diagnosticul cancerului ovarian constau în lipsa unei simptomatologii care să permită un diagnostic precoce. Cancerul ovarian are o evoluție clinică necaracteristică și semne clinice ca disconfort abdominal, balonări, meteorism, constipații, dizurie, scăderea poftei de mâncare, simptome ce nu au nimic cu sfera genitală.

În pofida tuturor dificultăților, în diagnosticul cancerului ovarian examenul clinic rămâne una din metodele principale de a-l depista [3, 7]. Nici un simptom nu atrage atenția asupra progresării cancerului ovarian, atât timp cât volumul său nu produce modificări fizice importante, adică semne de compresiune, dureri sau disconfort abdominal. Durerea abdomino-pelvină este un semn frecvent și totodată grav, deoarece caracterizează de cele mai multe ori extinderea procesului tumoral. Marea majoritate a bolnavelor ajung pe masa de operație în stadii avansate, li se efectuează operații citoreductive ce reduc maximal tumora, sau se limitează cu o laparotomie explorativă cu biopsia tumorii sau metastazei [8].

Distribuția pacientelor cu cancer ovarian conform dimensiunii și sediului tumorii restante după operație citoreductivă primară lotul I de studiu este demonstrată în tabelul 1.

Analiza protocoalelor primare de operație a pacientelor incluse în studiu (lotul I) a demonstrat că în 15 cazuri (22,4±5,1%) tumora restantă era plasată în septul recto-vaginal, în 16 cazuri (23,9±5,2%) pe ligamentele lombovariene, în 16 cazuri (23,9±5,2%) pe plica vezico-uterină, în 20 de cazuri (29,8±5,6%) pe peretele rectosigmoidian. La 30 de bolnave, ce au constituit 44,8±4,2%, tumora restantă a fost în limitele ≤ 2 cm, în 16 cazuri sau 23,9±5,2% – 2-4 cm și în 12 cazuri tumora depășea limita de 4 cm. Fără tumoră restantă s-au înregistrat 9 paciente, ceea ce constituie 13,4±4,2%.

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu cancer ovarian (lotul I) conform dimensiunii și sediului tumorii restante după operație citoreductivă primară

Localizarea tumorii restante	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
Septul rectovaginal	15	**** 22,4 ±5,1	9	*** 13,4 ±4,2	4	6,0* ±2,9	-	-	2	3,0* ±2,1	-	-
Ligamentul lombovarian	16	**** 23,9 ±5,2	-	-	15	**** 22,4 ±5,1	-	-	1	1,5* ±1,5	-	-
Plica vezico-uterină	16	**** 23,9 ±5,2	-	-	9	** 13,4 ±4,2	7	** 10,4 ±3,7	-	-	-	-
Peretele rectosigmoidian	20	**** 29,8 ±5,6	-	-	2	3,0* ±2,1	9	** 13,4 ±4,2	5	7,5* ±3,2	4	6,0* ±2,9
Total	67	100	9	*** 13,4 ±4,2	30	**** 44,8 ±6,1	16	**** 23,9 ±5,2	8	** 11,9 ±3,9	4	6,0* ±2,9

*p>0,05; *p<0,05; ***p<0,01; ****p<0,001

Rezultatele operațiilor citoreductive primare pentru lotul II de studiu sunt oglindite în tabelul 2.

Din tabelul 2 se observă că în 32 de cazuri, sau 50,8±6,3%, tumora restantă a fost amplasată în septul recto-vaginal, în 22 de cazuri, ceea ce constituie 34,9±6,0% – pe ligamentul lombovarian, pe plica vezico-uterină, 7 bolnave cu 11,1±3,9% și peretele rectosigmoidian, 2 cazuri – 3,2±2,2%.

Tabelul 2

Distribuția pacienților cu cancer ovarian (lotul II) conform dimensiunii și sediului tumorii restante după operație citoreductivă primară

Localizarea tumorii restante	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
Septul rectovaginal	32	**** 50,8 ±6,3	5	* 7,9 ±3,4	25	**** 39,7 ±6,2	2	* 3,2 ±2,2	-	-	-	-
Ligamentul lombovarian	22	**** 34,9 ±6,0	-	-	18	**** 28,6 ±5,7	4	* 6,3 ±3,1	-	-	-	-
Plica vezico-uterină	7	** 11,1 ±3,9	-	-	2	* 3,2 ±2,2	5	* 7,9 ±3,4	-	-	-	-
Peretele rectosigmoidian	2	* 3,2 ±2,2	-	-	1	* 1,6 ±1,6	1	* 1,6 ±1,6	-	-	-	-
Total	63	100	5	* 7,9 ±3,4	46	**** 73,0 ±5,6	12	*** 19,0 ±4,9	-	-	-	-

*p>0,05; *p<0,05; ***p<0,01; ****p<0,001

Din datele obținute, se vede că dimensiunile tumorii restante variază în dependență de localizarea acesteia. Astfel, pe rectosigmoid tumorile restante au avut cele mai mari dimensiuni, întrucât tentativele de rezecție a acestora riscă să se finalizeze cu colostomie. Tumorile restante din plica vezico-uterină, de regulă, sunt plate sau infiltrative, iar excizia acestora este riscantă prin fistularizarea vezicii urinare. Tumorile restante cu localizarea

pe ligamentele lombovariene și plica recto-vaginală, de regulă, au un caracter diseminat, iar tentativele de a le exciza riscă de a leza vasele inghinale cu pericol de hemoragii sau a peretelui rectal. Toate aceste particularități ale amplasării tumorilor restante îl fac pe medicul-chirurg mai prudent în deciziile sale.

Analiza fișelor de observație ne-a permis efectuarea comparațiilor între vârsta pacientei și dimensiunile tumorii restante lotul I (tabelul 3).

Tabelul 3

Distribuția pacientelor cu cancer ovarian conform vârstei și dimensiunii tumorii restante (lotul I)

Vârsta pacientelor, ani	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
<29	1	1,5* ±1,5	1	1,5* ±1,5	-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	9	** 13,4 ±4,2	4	6,0* ±2,9	4	6,0* ±2,9	1	1,5* ±1,5	-	-	-	-
40-49	29	**** 43,3 ±6,1	3	4,5* ±2,5	19	**** 28,4 ±5,5	7	** 10,4 ±3,7	-	-	-	-
50-59	16	**** 23,9 ±5,2	1	1,5* ±1,5	5	7,5* ±3,2	6	8,9* ±3,5	3	4,5* ±2,5	1	1,5* ±1,5
60-69	10	*** 14,9 ±4,4	-	-	-	-	4	6,0* ±2,9	4	6,0* ±2,9	2	3,0* ±2,1
70>	2	3,0* ±2,1	-	-	-	-	-	-	1	1,5* ±1,5	1	1,5* ±1,5
Total	67	100	9	** 13,4 ±4,2	30	**** 44,8 ±6,1	16	**** 23,9 ±5,2	8	** 11,9 ±3,9	4	6,0* ±2,9

*p>0,05; *p<0,05; ***p<0,01; ****p<0,001

Din 16 paciente, cu vârsta cuprinsă între 50-59 de ani, la 10 (62,5%) tumorile depășeau dimensiunile 2–6 cm. În grupul pacientelor cu vârsta cuprinsă în limitele 60-69 de ani, tumorile restante ce depășesc 2 cm au fost la toate 10 paciente. La 2 (3,0%) paciente ce depășeau vârsta de 70 de ani tumora era mai mare de 2 cm.

Caracteristica comparativă între vârsta pacientei și dimensiunile tumorii restante pentru lotul II este reflectată în tabelul 4.

Tabelul 4

Distribuția pacientelor cu cancer ovarian conform vârstei și dimensiunii tumorii restante (lotul II)

Vârsta pacientelor, ani	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
<29	1	1,6* ±1,6	-	-	1	1,6* ±1,6	-	-	-	-	-	-
30-39	5	7,9* ±3,4	2	3,2* ±2,2	3	4,8* ±2,7	-	-	-	-	-	-
40-49	20	**** 31,7 ±5,9	-	-	17	**** 27,0 ±5,6	3	4,8* ±2,7	-	-	-	-
50-59	23	**** 36,5 ±6,1	3	4,8* ±2,7	17	** 27,0 ±5,6	3	4,8* ±2,7	-	-	-	-
60-69	13	*** 20,6 ±5,1	-	-	8	** 12,7 ±4,2	5	7,9* ±3,4	-	-	-	-

70>	1	1,6* ±1,6	-	-	-	-	1	1,6* ±1,6	-	-	-	-
Total	63	100	5	7,9* ±3,4	46	**** 73,0 ±5,6	12	*** 19,0 ±4,9	-	-	-	-

*p>0,05; **p<0,05; ***p<0,01; ****p<0,001

Conform datelor din tabelul 4, din 23 (36,5±6,1%) de paciente, cu vârsta cuprinsă între 50-59 de ani, 3 (4,8±2,7%) indicau tumori ce depășeau dimensiunile 2–6 cm. În grupul pacientelor cu vârsta cuprinsă în limitele 60-69 de ani, tumorile restante ce depășesc 2 cm au vădit 5 (7,9±1,6%) paciente. La o pacientă ce depășea vârsta de 70 de ani tumora era mai mare de 2 cm.

Acest fapt se explică atât prin extinderea tumorii cât și prin prezența patologiei concomitente la acele paciente care n-au permis extinderea volumului actului chirurgical.

Peste 2/3 din cancerurile ovariene se află în momentul diagnosticului în stadiile II și III, în care tumora este diseminată în pelvis, respectiv în marea cavitate peritoneală, realizând o masă tumorală apreciabilă. Actul chirurgical în aceste cazuri are ca scop îndepărtarea celei mai mari părți a leziunilor, decisivă pentru evoluția ulterioară fiind nu cantitatea de masă tumorală extirpată, ci masa reziduală.

Conform tabelului 5, dimensiunile tumorii restante în mare măsură depind de stadiul procesului malign.

Tabelul 5

Distribuția pacientelor cu cancer ovarian (lotul I) conform stadiului de răspândire a procesului și dimensiunile tumorii restante

Stadiul de răspândire a procesului tumoral	Total n=67		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă n=9		≤2cm. n=30		2-4cm. n=16		4-6cm. n=8		>6cm. n=4	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
St.I T1N0M0	9	13,4** ±4,2	9	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-	-	-
St.II T2N0M0	8	11,9** ±3,9	-	-	8	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-
St.III T3N1M0	42	**** 62,7 ±5,9	-	-	22	**** 52,3 ±7,7	16	**** 38,1 ±7,5	2	4,8* ±3,3	2	4,8* ±3,3
St.IV T4N1M0	8	11,9** ±3,9	-	-	-	-	-	-	6	*** 75,0 ±15,3	2	25,0* 25,0 ±17,6

*p>0,05; **p<0,05; ***p<0,01; ****p<0,001

Rezultatele analizei au demonstrat că din 8 (11,9±3,9%, p<0,05) paciente cu stadiul IV, în toate cazurile tumora restantă depășea limita de 2 cm. Din 42 (62,7±5,9%, p<0,001) de bolnave cu stadiul III, la 16 (38,1±7,5%, p<0,001) dimensiunile tumorii restante se încadrau în limita 2-4 cm, pentru stadiul IV – la 6 bolnave (75,0±15,3%, p<0,01), tumora restantă era în limitele 4-6 cm, iar la 2 bolnave (25,0±17,6%, p>0,05) – depășea 6 cm.

Tabelul 6

Distribuția pacientelor cu cancer ovarian (lotul II) conform stadiului de răspândire a procesului și dimensiunile tumorii restante

Stadiul de răspândire a procesului tumoral	Total n=63		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă n=5		≤2cm. n=46		2-4cm. n=12		4-6cm. n=0		>6cm. n=0	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
St.I T1N0M0	5	7,9* ±3,4	5	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-	-	-

St.II T2N0M0	18	28,6 ±5,7	-	-	18	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-
St.III T3N1M0	33	52,4 ±6,3	-	-	28	**** 84,9 ±6,2	5	15,1* ±6,7	-	-	-	-
St.IV T4N1M0	7	**** 11,1 ±3,9	-	-	-	-	7	100,0 ±0,0	-	-	-	-

*p > 0,05 ** p < 0,05 ****p < 0,001

Conform rezultatelor din tabelul 6, din 7 (11,1±3,9%, p<0,05) paciente cu stadiul IV, în toate cazurile tumora restantă depășea limita de 2 cm. Din 33 (52,4±6,3 %, p<0,001) de bolnave cu stadiul III, la 5 (15,1±6,7%, p>0,05) dimensiunile tumorii restante se încadrau în limita 2-4 cm. Toate 5 paciente, ceea ce constituie 7,9±3,4% (p>0,05) din stadiul I, au fost operate radical fără tumoră restantă. Astfel, se poate face următoarea concluzie: cauzele și dimensiunile tumorii restante la pacientele cu cancer ovarian operate primar au fost condiționate de răspândirea procesului tumoral, vârsta pacientei, localizarea anatomică a tumorii și raportul acesteia cu organele și țesuturile adiacente, iar volumul operației, în mare măsură, depinde și de calificarea chirurgului.

Manifestările clinice și metodele de diagnostic al recidivelor și metastazelor cancerului ovarian în bazinul mic. Marea majoritate a autorilor preocupați de diagnosticul și tratamentul pacientelor cu cancer ovarian subliniază lipsa unei simptomatologii specifice pentru această categorie de bolnave. Același lucru îl confirmă В.Л. Винокуров (2000), analizând 210 cazuri de recidivă de cancer ovarian. În același timp, studiul nostru a permis sistematizarea simptomelor mai des întâlnite la pacientele cu recidivă de cancer ovarian (tabelul 7).

Tabelul 7

Frecvența simptomelor recidivelor și metastazelor în bazinul mic la pacientele cu cancer ovarian și structura lor în funcție de dimensiunile tumorii

Simptome	Total paciente		Dimensiunile tumorii								
	Abs.	P±ES%	≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		≥6cm.		
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Simptome generale		43,9****									
Slăbiciuni generale	57	±4,4	-	-	5	8,8	15	26,3	37	64,9	
Dispnee	12	9,2*** ±2,5	-	-	-	-	2	16,7	10	83,3	
Mărirea abdomenului în volum	19	14,6**** ±3,1	-	-	-	-	3	21,1	15	78,9	
Lipsa poftei de mâncare	72	55,4**** ±4,4	-	-	5	6,9	30	41,7	37	51,4	
Disconfort abdominal	112	86,2**** ±3,0	14	12,5	31	27,6	30	26,8	37	33,1	
Simptome locale		68,5****									
Constipații	89	±4,1	-	-	22	24,7	30	33,7	37	41,6	
Dizurie	43	33,1**** ±4,1	-	-	-	-	6	14,0	37	86,0	
Rectoragii	4	3,1*±1,5	-	-	-	-	1	25,0	3	75,0	
Eliminări sangvinolente din vagin	17	13,1**** ±2,9	-	-	-	-	6	35,3	11	64,7	
Determinarea tumorii la tușeul recto-vaginal	122	93,8**** ±2,1	23	18,85	32	26,22	30	24,59	37	30,34	

*p>0,05; *** p<0,01; **** p<0,001

Dintre simptomele mai frecvente sunt nominalizate următoarele: disconfort abdominal în 112 cazuri, ceea ce constituie 86,2±3,0%, constipație, 89 de cazuri – 68,5±4,1%, slăbiciune generală, 57 de cazuri – 43,9±4,4% (p<0,001). De asemenea, se înregistrează o corelație între dimensiunile tumorii restante și manifes-

tarea simptomatică. Astfel din 36 (47,7%) de paciente cu dimensiunile tumorii reziduale în limitele 4-6 cm și mai mari, constipațiile și dizuria se semnalau la toate 36 de (100,0%) paciente.

După cum se știe, analiza corelațională (metoda dendrogramelor, *k*-mediilor ș.a.) și scanarea multidimensională sunt proceduri statistice moderne, pe larg utilizate în biologie și medicină, care arată cu precizie gradul de similitudine al factorilor aflați în studiu [6].

Astfel, prin construirea dendrogramelor și scanării multidimensionale a simptomelor recidivelor și metastazelor în baza dimensiunilor tumorii, s-au constatat similitudini sau manifestări comune frecvente ale disconfortului abdominal (5) și constipațiilor (6), slăbiciunilor generale (1) și eliminărilor sangvinolente din vagin (9). În ansamblu, simptomele recidivelor și metastazelor cercetate au format 3 cluster reprezentative: I – 1, 9, 4; II – 2, 7, 3, 8 și III – 5, 6 (figura 1).

Localizarea comună (apropiată) a simptomelor relevă o similitudine înaltă de manifestare. Repartiția simptomelor a fost confirmată și de datele obținute în cadrul scanării multidimensionale (figura 2).

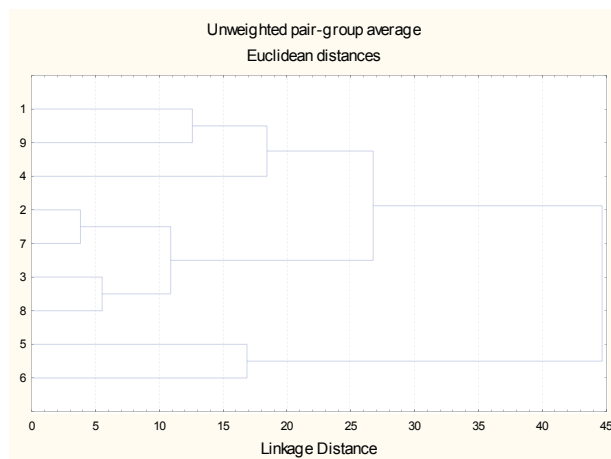


Figura 1. Dendrograma de repartiție a simptomelor recidivelor și metastazelor în baza dimensiunilor tumorii
 1 – slăbiciuni generale, 2 – dispnee, 3 – mărirea abdomenului în volum, 4 – lipsa poftei de mâncare,
 5 – disconfort abdominal, 6 – constipații, 7 – dizurie, 8 – rectoragii, 9 – eliminări sangvinolente din vagin

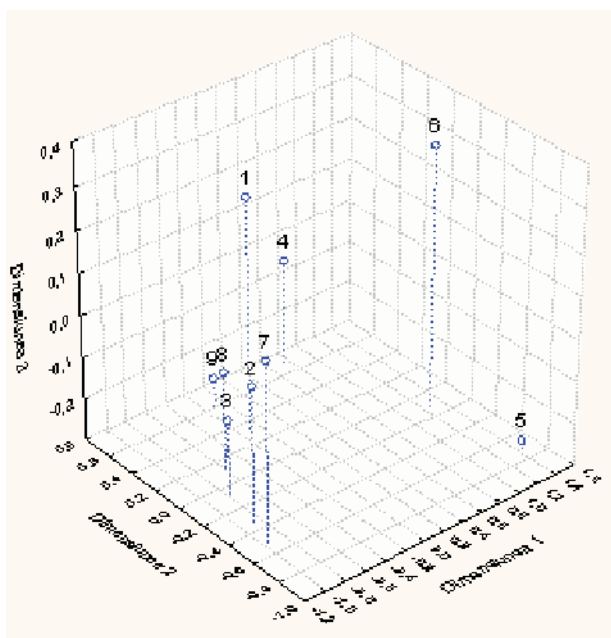
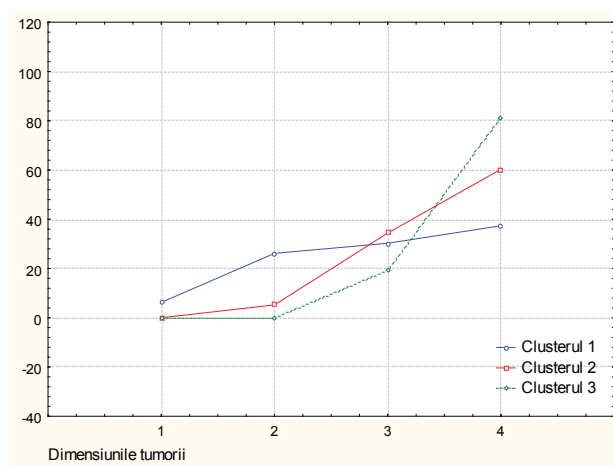


Figura 2. Scanarea multidimensională a simptomelor recidivelor și metastazelor funcție de dimensiunile tumorii
 1 – slăbiciuni generale, 2 – dispnee, 3 – mărirea abdomenului în volum, 4 – lipsa poftei de mâncare,
 5 – disconfort abdominal, 6 – constipații, 7 – dizurie, 8 – rectoragii, 9 – eliminări sangvinolente din vagin

Prin analiza clusteriană (metoda *k*-medii) a simptomelor recidivelor și metastazelor în funcție de dimensiunile tumorii, s-a constatat că cea mai mare capacitate de diferențiere a simptomelor generale și specifice o prezintă indicii 2 și 4, adică tumorile cu dimensiunile 2-4 și ≥ 6 cm.



1 – ≤ 2 cm, 2 – 2-4 cm, 3 – 4-6 cm, 4 – ≥ 6 cm

Figura 3. Analiza clusteriană (metoda *k*-medii) a simptomelor recidivelor și metastazelor funcție de dimensiunile tumorii

În clusterul 1 s-au localizat simptomele: 5 – discomfort abdominal, 6 – constipații; clusterul 2 – simptomele: 1 – slăbiciuni generale, 4 – lipsa poftei de mâncare, 9 – eliminări sangvinolente din vagin și clusterul 3 – simptomele: 2 – dispnee, 3 – mărirea abdomenului în volum, 7 – dizurie, 8 – rectoragii. Datele relevă manifestarea asociată a simptomelor pentru dimensiuni similare ale tumorilor.

În examenul clinic, cel mai informativ s-a dovedit a fi tușeul rectovaginal. Ținem să subliniem necesitatea acestui procedeu întrucât este mult mai informativ în comparație cu examenul vaginal bimanual. Tușeul rectovaginal face posibilă depistarea tumorilor reziduale din spațiul rectovaginal, pereții rectului, fornixurile laterale, ceea ce nu se poate analiza la examenul vaginal.

Mărirea abdomenului în volum, de regulă, este condiționată de acumularea de ascită ca rezultat al canceromatozei peritoniale. Atenuarea respirației în plămâni și apariția dispneei demonstrează generalizarea procesului cu metastazare în pleură și formarea pleureziilor.

Dintre metodele paraclinice în diagnosticul recidivelor și metastazelor de cancer ovarian, cea mai informativă rămâne a fi ultrasonografia (USG) organelor cavității abdominale și ale bazinului mic. Ultrasonografia poate fi luată în calcul ca o metodă ce permite obținerea unei sensibilități și specificități de 80–90% în detectabilitatea tumorilor cancerului ovarian.

Avantajele ultrasonografiei sunt disponibilitatea aparatului, timpul redus de examinare, inofensivă, indolentă, posibilitatea obiectivă de a documenta cât și examinări repetate. Investigația ultrasonografică a bazinului mic reprezintă o metodă de rutină în recidive și metastaze de cancer ovarian.

Dezavantajele USG apar, de regulă, în tumorile mici, anse intestinale destinse, acumulare de lichid în cavitatea abdominală [9].

Astfel, examenul USG efectuat la pacientele incluse în studiu a evidențiat diverse simptome (tabelul 8).

Tabelul 8

Frecvența simptomelor ultrasonografice la pacientele cu recidive și metastaze în bazinul mic și structura acestora în funcție de dimensiunea tumorii

Simptome USG	Total paciente		Dimensiunile tumorii							
	Abs.	P±ES%	≤ 2 cm.		2-4cm.		4-6cm.		≥ 6 cm.	
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Tumoare în bazinul mic	121	93,0**** ±2,2	23	19,0	31	25,6	30	24,8	37	30,6
Lichid liber în abdomen	97	76,4**** ±3,7	-	-	31	32,0	30	30,9	36	37,1
Canceromatoză	97	76,4**** ±3,7	-	-	31	32,0	30	30,9	36	37,1
Anse intestinale destinse	27	20,8**** ±3,6	-	-	7	26,0	9	33,3	11	40,7
Comprimarea extrinsecă a vezicii urinare	24	18,5**** ±3,4	-	-	-	-	16	66,7	8	33,3

Comprimarea extrinsecă a rectosigmei	67	51,5**** ±4,4	-	-	-	-	30	44,8	37	55,2
Infiltrarea bontului colului uterin	9	7,0** ±2,5	-	-	-	-	-	-	9	100,0

** p<0,05; **** p<0,001

Astfel, prin construirea dendrogramelor și scanării multidimensionale a frecvenței simptomelor ultrasonografice depistate în conformitate cu dimensiunea tumorii, s-au constatat similitudini sau manifestări comune frecvente: 1 tumoră în bazinul mic; 2 lichid liber în abdomen; 3 canceromatoză; 4 anse intestinale destinse și 5 comprimarea intrinsecă a vezicii urinare; 6 comprimarea intrinsecă a rectosigmei, 7 infiltrarea bontului colului uterin. În ansamblu, simptomele recidivelor și metastazelor cercetate au format 3 clustere reprezentative: I – 1, 2, 3, 4; II – 5, 6; și III – 7. Localizarea comună (apropiată) a simptomelor relevă o similitudine înaltă de manifestare. Repartiția simptomelor a fost confirmată și de datele obținute în cadrul scanării multidimensionale (figura 5).

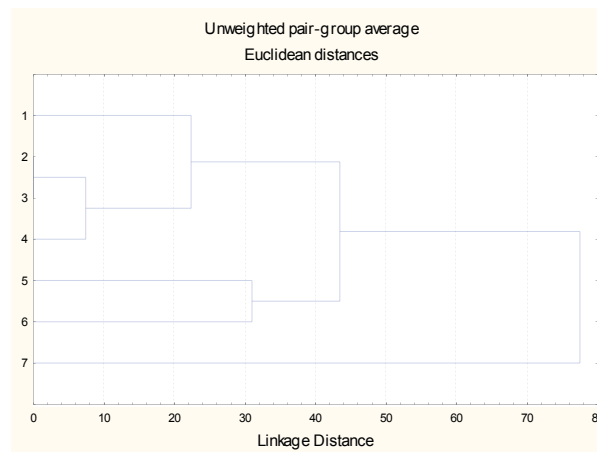


Figura 4. Dendrograma de repartiție a simptomelor ultrasonografice la pacientele cu recidive și metastaze
1–tumoare în bazinul mic, 2–lichid liber în abdomen, 3 –canceromatoză, 4 –anse intestinale destinse,
5 –comprimarea extrinsecă a vezicii urinare, 6 – comprimarea extrinsecă a rectosigmei
7 –infiltrarea bontului colului uterin.

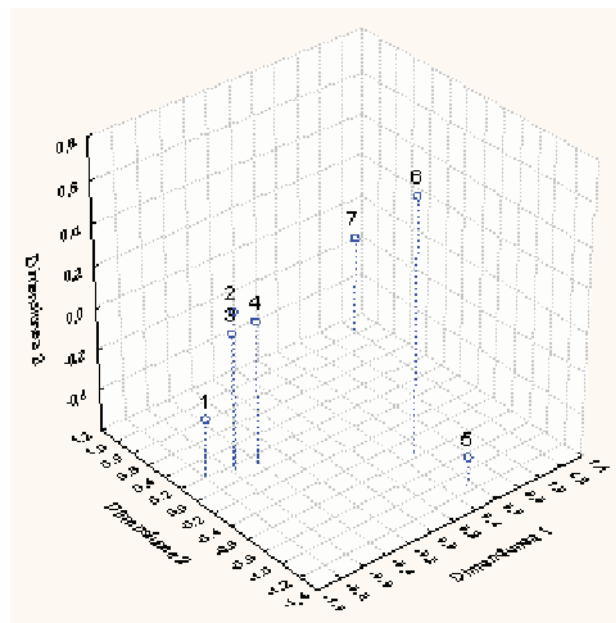


Figura 5. Scanarea multidimensională a simptomelor ultrasonografice la pacientele cu recidive și metastaze
1–tumoare în bazinul mic, 2–lichid liber în abdomen, 3–canceromatoză, 4– anse intestinale destinse,
5–comprimarea extrinsecă a vezicii urinare, 6– comprimarea extrinsecă a rectosigmei,
7–infiltrarea bontului colului uterin.

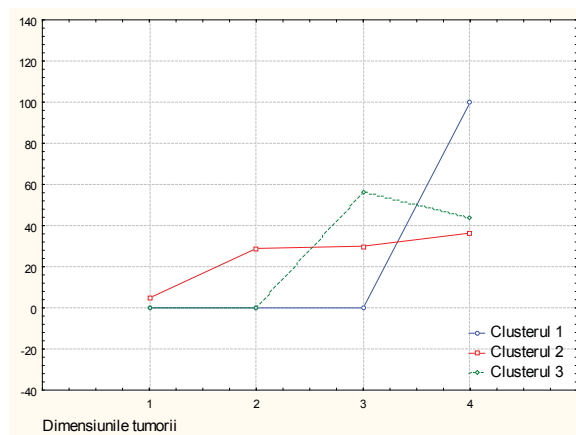


Figura 6. Analiza clusteriană (metoda *k*-medii) a simptomelor ultrasonografice funcție de dimensiunile tumorii

Membrii clusterelor: Clusterul 1: 7 – infiltrarea bontului colului uterin; clusterul 2: 1 – tumoare în bazinul mic, 2 – lichid liber în abdomen, 3 – canceromatoză, 4 – anse intestinale destinse; clusterul 3: 5 – comprimarea extrinsecă a vezicii urinare, 6 – comprimarea extrinsecă a rectosigmei

Cea mai mare capacitate de diferențiere (separare, discriminare) a simptomelor ultrasonografice au avut-o tumorile mari ($\geq 6\text{cm}$). Repartiția simptomelor a fost confirmată și de datele obținute în cadrul scanării multidimensionale (figura 5).

Datele obținute au demonstrat că depistarea recidivelor în bazinul mic a fost posibilă în 121 de cazuri, ceea ce a constituit $93,0 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$) și doar în 9 ($7,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$) cazuri depistarea recidivei a fost dificilă din cauza dimensiunilor mici. Conform constatărilor autorilor E.Г. Новикова și al. (2008), în $84,2-90\%$ cazuri, USG a permis aprecierea corectă a eficienței chimioterapiei.

De asemenea, s-a înregistrat o corelație între dimensiunile tumorii și apariția unor simptome ultrasonografice. Astfel, din 121 de bolnave ($93,0 \pm 2,2\%$), comprimarea rectosigmei din exterior s-a atestat la 67 de bolnave ($51,5 \pm 4,4\%$), comprimarea vezicii urinare din exterior – în 24 de cazuri ($18,5 \pm 3,4\%$), anse intestinale balonate – în 27 de cazuri ($20,8 \pm 3,6\%$), canceromatoză și lichid liber în abdomen – în 97 de cazuri, ceea ce a constituit în particular câte $74,6 \pm 3,7\%$, ($p < 0,001$). Atât cancerul ovarian primar, cât și cel recidivant, progresează practic fără simptome, din care cauză manifestările clinice de multe ori sunt depistate la etape avansate.

Este importantă monitorizarea acestor bolnave în complex cu markerul tumoral CA-125. Aproximativ 15% din bolnave cu cancer sunt marker-negative, din care cauză pentru acestea monitorizarea USG este, practic, singura metodă oportună în diagnosticul recidivelor B.A. Горбунова (2001).

Markerul tumoral CA-125 a fost determinat la 97 de paciente, începând cu anul 2002, și a demonstrat o corelație directă între nivelul său în sânge și gradul de extindere a recidivei tumorale sau dimensiunea tumorii (tabelul 9).

Tabelul 9

Nivelul CA-125 și dimensiunea tumorii recidivante în bazinul mic

Nivelul concentrației CA-125 în sânge, UI/l.	Total		Dimensiunea tumorii recidivante							
	Abs.	P \pm ES%	$\leq 2\text{cm.}$		2-4cm.		4-6cm.		$\geq 6\text{cm.}$	
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
75	24	24,7 $\pm 4,4$ ****	21	87,5	3	12,5	-	-	-	-
150	13	13,4 $\pm 3,5$ ***	-	-	10	76,9	3	23,1	-	-
300	23	23,7 $\pm 4,3$ ****	-	-	13	56,5	8	34,8	2	8,7
>300	37	38,1 $\pm 4,9$ ****	-	-	-	-	14	37,8	23	62,2
Total	97	100,0	21	21,6	26	26,8	25	25,8	25	25,8

*** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$.

Din datele prezentate în tabelul 9 se vede că la 24 de paciente (24,7±4,4%, p<0,001) nivelul concentrației CA-125 în sânge a fost până la 75 UI/l, din care în 21 (87,5%) de cazuri dimensiunile tumorii erau ≤2cm.

În 13 cazuri (13,4±3,5%, p<0,01), nivelul concentrației CA-125 în sânge a fost la nivelul de 150 UI/l; în 10 (76,9%) cazuri, dimensiunea tumorii recidivante a fost în limitele 2-4 cm și în 3 (23,1%) de cazuri, tumorile se încadrau în limitele 4-6 cm. Nivelul înalt al concentrației CA-125 de până la 300 UI/l s-a constatat în 37 de cazuri (38,1±4,9% p<0,001). Tumorile recidivante, în 13 (56,5%) cazuri erau în limitele 2-4 cm, la 8 (34,8%) paciente – 4-6cm și în 2 (8,7%) cazuri, acestea depășeau dimensiunile de 6 cm.

O majorare a concentrației CA-125 peste nivelul de 300 UI/l a fost constatată la pacientele cu tumori recidivante de 4-6 cm în 14 (37,8%) cazuri, iar în 23 de (62,2%) cazuri tumorile depășeau dimensiunile de 6 cm. Conform datelor obținute, se poate afirma: cu cât tumorile recidivante sunt mai mari, cu atât sporește și nivelul concentrației CA-125 în sânge, ceea ce corespunde datelor din literatură [1,2].

Radiografia rămâne una dintre cele mai informative metode de diagnostic al recidivelor și metastazelor în bazinul mic la pacientele cu cancer ovarian.

Radioscopia-grafia panoramică a cutiei toracice a fost efectuată la toate cele 130 de bolnave, în scopul confirmării sau infirmării metastazelor pulmonare și mediastinale. În lotul nostru de studiu, radiologic nu au fost depistate metastaze în plămâni sau ganglioni limfatici mediastinali, dar s-au atestat pleurezii în 27 de cazuri (20,8±3,6% p<0,001), dintre care pleurezie unilaterală – în 19 (14,6±3,1%, p<0,001) cazuri (10 (52,6) cazuri pe dreapta și 9 (47,4) cazuri pe stânga) și bilaterală în 8 cazuri (6,2±2,1%, p<0,05).

Irigoscopia-grafia a fost efectuată în toate cazurile, în scopul de a exclude cel de al doilea cancer al intestinului gros sau pentru stadializarea loco-regională a cancerului de bază (ovarian) cu implicarea regiunii rectosigmoidului care s-ar fi manifestat printr-o compresie extrinsecă. Implicarea rectosigmoidului a fost confirmată în 67 de cazuri (51,5±4,4%, p<0,001). Date care confirmă invazia tumorii în lumenul intestinului gros nu au fost constatate.

Fibrocolonoscopia (FCS). Pentru a exclude implicarea sectorului rectosigmoidian prin răspândirea cancerului ovarian sau un posibil cancer primitiv al rectosigmoidului a fost efectuată colonoscopia în 57 (43,8±4,4%, p<0,001) de cazuri. Implicarea rectului sau sigmoidului în procesul tumoral de bază se manifestă prin compresie extrinsecă cu stenozarea lumenului intestinal și a fost diagnosticat în 30 de cazuri (52,6%). În studiul nostru, nu s-a constatat implicarea procesului tumoral în lumenul intestinului.

Starea generală a pacientelor incluse în studiu a fost apreciată conform scării Karnovsky înainte de a începe tratamentul recidivei și este prezentată în tabelul 10.

Din tabel se observă că o activitate în limitele 80–100% s-a manifestat la 30 de paciente (23,1±3,7%, p<0,001). La aceste paciente este menținută activitatea normală zilnică. Ajutorul medical nu este necesar.

Tabelul 10

Starea generală a pacientelor cu recidivă de cancer ovarian în bazinul mic în scara Karnovsky (activitatea în %) la început de tratament al recidivei (n=130)

Scara Karnovsky		%	Numărul de paciente	
			Abs.	P±ES%
Este menținută activitatea normală zilnică. Ajutorul medical nu este necesar	practic sănătoasă: acuze și simptome de boală nu prezintă	100	2	1,5* ±1,1
	este păstrată activitatea normală zilnică; apariția unor simptome de boală neînsemnate	90	12	9,2*** ±2,5
	activitatea normală zilnică este menținută cu forța; grad moderat de manifestare a bolii	80	16	12,3**** ±2,9
Activitatea de muncă este pierdută; posibil ar sta la domiciliu; în majoritatea cazurilor se poate deservi; necesită îngrijire în diferit volum	capabilă să se deservească; nu este aptă pentru a menține o activitate normală zilnică sau să îndeplinească muncă activă	70	20	15,4*** ±3,2
	în majoritatea cazurilor se poate deservi, dar în unele cazuri necesită îngrijire	60	17	13,1**** ±3,0
	parțial se poate deservi, parțial necesită îngrijire, frecvent necesită ajutor medical	50	63	48,5**** ±4,4
	nu este aptă de a se deservi, necesită îngrijire specială și ajutor medical	40	-	-
Nu este aptă să se îngrijească, necesită internare în staționar; este posibilă progresarea rapidă a bolii	nu este aptă de a se deservi, este indicată spitalizare, cu toate că pericol nemișlocit pentru viață nu este	30	-	-
	stare gravă: necesită spitalizare, necesită terapie intensivă	20	-	-
	perioada terminală: progresare rapidă a bolii cu proces fatal	10	-	-
	deces	0	-	-

* p>0,05; *** p<0,01; **** p<0,001

La 100 de paciente sau $76,9 \pm 3,7\%$, ($p < 0,001$) a fost apreciată activitatea între 50-70%. Aceste paciente sunt cu activitate de muncă pierdută, în majoritatea cazurilor se pot deservi, necesită o îngrijire în diferit volum. Pacientele cu indici mai jos de 50% nu au fost incluse în studiu, întrucât necesită tratament simptomatic.

Tabelul 11

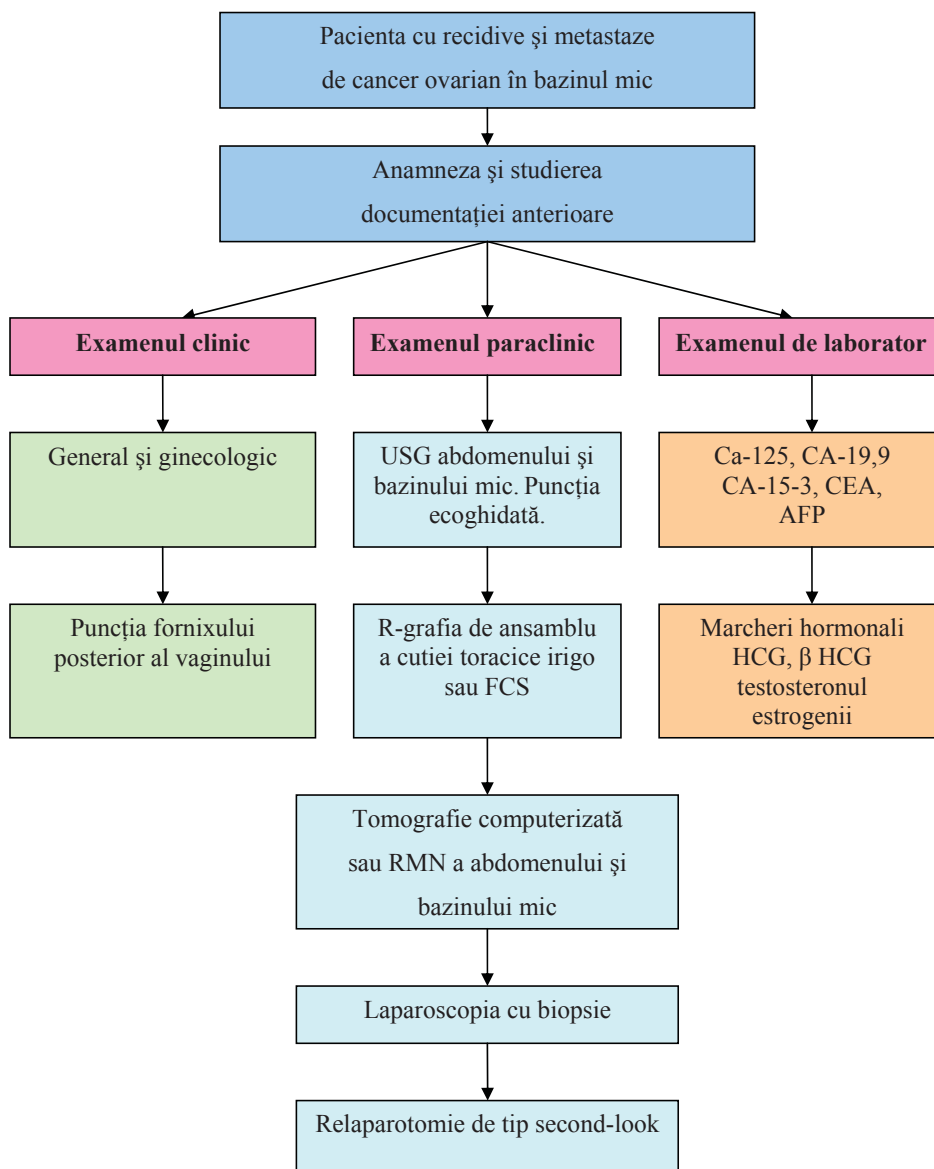
Aprecierea stării generale după scara ECOG-OMS

Criteriile	Puncte	Numărul pacienților	
		Abs.	P±ES%
Acuze și simptome de boală nu prezintă	0	2	1,5* ±1,1
Este păstrată activitatea normală zilnică; apariția unor simptome de boală neînsemnate	1	28	21,5**** ±3,6
Mai mult de 50% din timpul zilei este activă periodic are nevoie de odihnă la pat	2	100	77,0**** ±3,7
Mai mult de 50% din timpul zilei se află la pat	3	-	-
Nu este aptă de a se deservi, nu se scoală din pat	4	-	-

* $p > 0,05$; **** $p < 0,001$

Conform aprecierii stării generale după scara ECOG-OMS, pacientele cu 3 și mai multe puncte în studiu nu au fost incluse și au fost supuse tratamentului simptomatic.

În baza studiului s-a propus următorul algoritm de diagnostic al cancerului ovarian recidivant (figura 7).



Concluzii. Cauzele și dimensiunile tumorilor restante la pacientele cu cancer ovarian operate primar au fost condiționate de răspândirea procesului tumoral, vârsta pacientei, localizarea anatomică a tumorii și raportul acesteia cu organele și țesuturile adiacente, iar volumul operației în mare măsură depinde de calificarea chirurgului.

Analiza corelațională a demonstrat că în ansamblu simptomele recidivelor și metastazelor cercetate formează clustere reprezentative: I – 1, 9, 4; II – 2, 7, 3, 8 și III – 5, 6. Localizarea comună (apropiată) a simptomelor relevă o similitudine înaltă de manifestare.

Dintre metodele paraclinice, cele mai informative s-au dovedit a fi USG abdomenului și bazinului, și monitorizarea nivelului de CA – 125, care corelează cu dimensiunile tumorii.

Referințe bibliografice

1. Белохвостов А.С., Новик А.А. Роль молекулярно-генетических маркеров в диагностике солидных опухолей // Вопр.онколо.- т.45.-1999.-№5.
2. Горбунова В.А. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. Сборник статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии, посвященный раку яичников. М., 2001, РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.–11–21с.
3. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников / Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. М.: Изд. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2003. 80 с.
4. Порханова Н.В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика). Дисс. Канд. мед. наук.1999.
5. Тамаева З.Э., Жордания К.И., Харитонов Т.В., Паниченко И.В.,Поддубная И.В. Зависимость возникновения рецидива рака яичника ранних стадий от прогностических факторов. Современная онкология Том 07/N 2/2005.
6. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований, 2008, 320 с. // urss.ru/cgi-bin/db.pl?lang=Ru&blang=ru&page=Book&id=64320&list=549.
7. Bankhead C, Kehoe S, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2005; 112: 857–865.
8. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, Komorowski J, Bell AK, Downie I, Mooney J, Verbeke C, Bellamy C, Keith WN, Oien KA. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3766–3772.
9. Zheng Y., Katsaros D., Shan S.J., et. al. A multiparametric panel for ovarian cancer diagnosis, prognosis, and response to chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2007 Dec 1;13(23):6984p

Rezumat

Studiul este consacrat diagnosticului recidivelor de cancer ovarian în bazinul mic. S-au evidențiat cauzele și simptomele relevante ale cancerului ovarian recidivant. S-a propus algoritmul de diagnostic.

Summary

The present study is focused on the diagnosis of recurrent ovarian cancer in the lower hip girdle. The study highlights the relevant causes and symptoms of recurrent ovarian cancer and presents a diagnostic algorithm.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ В КАЗАХСТАНЕ: МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Г.С. Игиснинова, канд. мед. наук, врач-онколог
Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан

Введение. С развитием медицины, достижениями в области географии и биологии менялись содержание, программа, задачи медико-топографических описаний. При этом рассматриваются вопросы медико-географического районирования с последующей оценкой природных, социально-экономических факторов применительно к медико-географическим районам и внедрением медико-географических карт. Поэтому медико-географическая карта является перспективным методом установления взаимосвязи между факторами географической среды и состоянием здоровья человека, возникновением и динамикой различных болезней. Именно медико-географический подход, путем картографирования заболеваемости отдельных форм рака, позволяет раскрыть особенности распространенности злокачественных опухолей в пределах природно-территориальных комплексов, в тесной связи с существующими системами условий жизни и деятельности населения.