

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**VALOAREA METODELOR DE DIAGNOSTIC ÎN
CONDUITA TERAPEUTICĂ ȘI PROGNOSTICUL
TUMORILOR OVARIENE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. BURCOȘ TRAEAN

Doctorand:

CHIRILĂ ROXANA

2018

Cuprins

Introducere.....	pagina 6
I. Considerații teoretice.....	pagina 10
1. Epidemiologie.....	pagina 10
2. Clasificare.....	pagina 11
2.1. Clasificarea anatomică.....	pagina 11
2.2. Clasificarea anatomică revizuită.....	pagina 11
3. Stadializare.....	pagina 13
3.1. Stadializarea FIGO.....	pagina 13
4. Factori de risc.....	pagina 15
5. Metode de diagnostic.....	pagina 20
5.1. Screening.....	pagina 20
5.2. Diagnosticul clinic.....	pagina 21
5.3. Diagnosticul de laborator.....	pagina 22
5.4. Diagnosticul imagistic.....	pagina 27
5.5. Diagnosticul histopatologic.....	pagina 30
5.6. Diagnosticul imunohistochimic.....	pagina 31
6. Metode de tratament.....	pagina 33
6.1. Citoreducția.....	pagina 33
6.2. Chimioterapia.....	pagina 34
6.3. Imunoterapia.....	pagina 35
6.4. PARP.....	pagina 35
7. Prognostic.....	pagina 36
II. Contribuții personale.....	pagina 37
8. Scop și obiective.....	pagina 37
9. Material și metodă.....	pagina 38
9.1. Metoda clinică.....	pagina 41
9.2. Metoda imagistică.....	pagina 42
9.3. Metoda biologică.....	pagina 53
9.4. Diagnostic histopatologic și imunohistochimic.....	pagina 54
9.5. Metoda statistică utilizată.....	pagina 71

10. Rezultate.....	pagina 74
10.1. Caracteristicile generale ale lotului.....	pagina 74
10.1.1. Datele epidemiologice ale lotului.....	pagina 74
10.1.2. Datele biologice și imunologice ale lotului.....	pagina 81
10.1.3. Datele imagistice.....	pagina 83
10.1.4. Aspecte histopatologice, stadializare, markeri	
imunohistochimici.....	pagina 85
10.1.5. Aspecte ale metodelor imagistice utilizate.....	pagina 91
10.1.6. Conduita terapeutică.....	pagina 91
10.1.7. Evoluția.....	pagina 92
10.2. Asocierea parametrilor urmăriți cu caracterul malign al	
tumorilor ovariene.....	pagina 92
10.2.1. Asocierea factorilor de risc cu caracterul malign	
al tumorilor ovariene.....	pagina 92
10.2.2. Aspecte ale tabloului serologic asociate cu caracterul	
malign.....	pagina 105
10.2.3. Analiza rezultatelor imagistice.....	pagina 111
10.2.4. Metode imunohistochimice.....	pagina 112
10.3. Asocierea parametrilor biologici cu stadiul	
tumorilor maligne și evoluția acestora.....	pagina 115
11. Discuții.....	pagina 122
12. Concluzii.....	pagina 129
Bibliografie.....	pagina 132
Anexe.....	pagina 143

Tumorile ovariene reprezintă o patologie ginecologică frecvent întâlnită, în special la femeile de vârstă reproductivă, diagnosticul fiind adesea întâmplător. Simptomele nu sunt specifice, diagnosticul diferențial făcându-se cu alte afecțiuni ginecologice sau non-ginecologice.

O problemă reală o constituie tumorile ovariene maligne, accentul fiind pus pe metodele de prevenție, întrucât depistarea factorilor de risc și diagnosticul precoce îmbunătățesc semnificativ prognosticul. Deși cancerul ovarian are o incidență scăzută, majoritatea pacientelor cu cancer ovarian sunt diagnosticate în stadii avansate, multe dintre aceste cazuri nefiind eligibile pentru terapia excizională curativă și pentru care se instituie terapia paliativă. Chiar în condițiile efectuării citoreducției optime, rata de recidivă este crescută. Există o discrepanță foarte mare între rata de supraviețuire a pacientelor cu cancer ovarian incipient și cea a pacientelor diagnosticate cu cancer avansat.

O altă consecință a diagnosticului tardiv în cancerul ovarian este prezența tumorilor nediferențiate, unele cu fenotip superpozabil intestinal, la care nici examenul imunohistochimic nu poate preciza cu certitudine originea primară a tumorii, constituind o provocare atât pentru anamopatolog, cât și pentru oncologul care stabilește planul terapeutic în funcție de examenul histopatologic.

Stadiul actual al cunoașterii susține carcinogeneza ovariană din precursori [1,2], studiile corelând anumiți markeri imunohistochimici exprimați atât în unele leziuni ovariene benigne sau borderline, cât și în leziunile maligne. Tratatamentul adecvat al precursorilor tumorilor maligne ovariene ar preveni apariția cancerului sau ar putea conduce la un diagnostic precoce.

Progrese importante privind carcinogeneza ovariană au fost făcute prin separarea tumorilor de grad înalt de tumorile de grad scăzut, această clasificare fenotipică fiind probabil de mai mare importanță decât clasificarea anatomică din punct de vedere al prognosticului și al evoluției bolii. S-a constatat că cele 2 categorii de tumori maligne ovariene au precursori diferiți, exprimă alți markeri imunohistochimici, răspund diferit la chimioterapie.

Dintre toate tumorile benigne, o mai mare atenție trebuie acordată leziunilor endometrioizice, considerate în prezent a fi precursorii adenocarcinoamelor endometrioide și a carcinoamelor ovariene cu celule clare [2].

Dacă pentru alte cancere ginecologice au fost înregistrate progrese remarcabile atât în diagnostic, cât și pe plan terapeutic, cancerul ovarian rămâne singurul pentru care nu s-au putut

stabili ghiduri universale de diagnostic și tratament, aceasta fiind motivația alegerii personale a temei de cercetare.

La momentul inițierii studiului personal, US Preventive Services Task Force, în baza studiilor efectuate, recomanda abținerea screeningului de rutină în cancerul ovarian, datorită ratei mari de rezultate fals pozitive, consecutiv crescând morbiditatea și mortalitatea [3]. De asemenea, screeningul de rutină nu reduce numărul deceselor asociate cancerului ovarian. Această recomandare este susținută și în prezent, întrucât metodele actuale disponibile pentru diagnosticul tumorilor ovariene maligne nu sunt suficient de precise. Screeningul anual prin ecografie transvaginală și dozare de CA-125 se poate aplica doar femeilor cu risc crescut de cancer ovarian.

Lucrarea de față conține o parte generală în care se detaliază patogeneza, metodele de diagnostic și terapia tumorilor ovariene, urmată de partea specială care conține un studiu personal prospectiv și retrospectiv, nerandomizat, observațional, aplicat unui lot de 181 paciente diagnosticate cu tumori ovariene și internate în Clinica de Chirurgie a Spitalului Coltea, în perioada 2013-2016. Pacientelor li s-au aplicat diferite protocoale terapeutice în funcție de tipul histopatologic, de anumiți factori clinicobiologici, precum și în funcție de gradul invaziei tumorale locale și la distanță, pentru tumorile maligne. În urma examenului histopatologic, au fost identificate 106 (58.58%) tumori benigne, 71 (39.23%) tumori maligne și 4 (2.21%) tumori borderline.

Printre obiectivele studiului, ne-am propus analiza detaliată a metodelor de diagnostic în vederea stabilirii unui algoritm optim de diagnostic, analiza factorilor de risc și a unor variabile individuale care pot fi asociate mai frecvent cu tumorile ovariene, stabilirea unor corelații între conduita terapeutică, stadiul tumoral, profilul imunohistopatologic pe de o parte, rata de recidivă și prognosticul pe de altă parte. În vederea identificării tumorilor ovariene benigne cu potențial de degenerare malignă, s-au corelat aspectele histopatologice și imunohistochemice cu tabloul clinic și datele epidemiologice.

Centralizarea datelor s-a efectuat printr-o platformă informatizată în baza căreia s-a construit o fișă de diagnostic și monitorizare, permițând astfel o concordanță a datelor și analiza statistică ulterioară. În această fișă sunt cuprinse date clinice, serologice, imagistice, pe baza cărora se va face analiza statistică pentru atingerea obiectivelor studiului.

Corelarea statisticii proprii în urma studiului realizat cu datele statistice raportate în literatura de specialitate au condus la rezultate similare, cu mici excepții datorate cel mai adesea unui număr prea mic de cazuri incluse în lotul studiat.

Limitele studiului s-au datorat în principal resurselor materiale reduse în efectuarea analizelor care ar fi completat diagnosticul, dar și monitorizării deficitare postterapeutice, prin absența pacientelor la controlul periodic.

Partea generală debutează cu câteva detalii epidemiologice despre neoplasmul ovarian, acesta reprezentând principala cauză de deces din totalul neoplasmelor ginecologice [4] și a 6-a localizare ca frecvență (4%) în cadrul neoplasmelor întâlnite la femei [5]. Incidența raportată este 240 000 de cazuri pe an, survenind 150 000 decese anual [6]. În cca 2/3 din cazuri, stadiul bolii la momentul diagnosticului este avansat, cu prezența metastazelor [7].

Etiologia cancerului ovarian este insuficient cunoscută, majoritatea cazurilor apărând sporadic (aproximativ 90%); factorul familial este incriminat în aproximativ 5-10% din cazuri [8].

Determinismul genetic are implicații majore în apariția unor tumori ovariene maligne, astfel încât decelarea mutațiilor genice BRCA1/BRCA2 în populații țintă poate constitui o metodă eficientă de prevenție a cancerului ovarian.

În continuare, se prezintă clasificarea tumorilor ovariene, cea anatomică fiind revizuită de World Health Organization în 2014, fiind urmată de stadializarea FIGO a tumorilor maligne, utilizată în prezent, cu mențiunea că această stadializare se aplică și tumorilor borderline [9].

Ulterior am enumerat și detaliat factorii de risc implicați în apariția cancerului ovarian, vârsta, predispoziția genetică, factorii de mediu și reproductivi. Aceiași factori de risc au fost incluși în statistica studiului personal, comparând rezultatele cu cele raportate în literatura de specialitate.

În ultimii ani, prin studiile de biologie moleculară, s-a dovedit că o parte din tumorile ovariene și paraovariene benigne reprezintă leziuni precursorale ale cancerului ovarian, astfel încât tratamentul corespunzător al acestora ar putea reduce riscul de apariție a cancerului ovarian.

Factorul ereditar este incriminat în apariția a 5-10% din totalul neoplasmelor ovariene. Caracteristic pentru cancererele ovariene familiale este debutul la o vârstă mai tânără decât cele cu alt determinism, al caror vârf al incidenței este în jur de 60 ani [10].

În aprecierea factorilor de risc/protecție trebuie ținut cont de modelul dualistic histopatologic al cancerului ovarian epitelial: tipul I (grad scăzut seros sau endometroid, mucinos, cu celule clare, tumora Brenner malignă) și tipul II (grad înalt seros sau endometroid). Printre factorii despre care s-a demonstrat că ar conferi protecție împotriva cancerului ovarian se numără: consumul de anticoncepționale orale, multiparitatea, alăptarea, sterilizarea chirurgicală, salpingectomia bilaterală, histerectomia. Protecția cea mai înaltă conferită de ligatura tubară apare în cazul subtipului endometroid de cancer (OR 0,45), versus subtipul seros (OR 0,75), mucinos (OR 0,88), cu celule clare (OR 0,72) și alte tipuri (OR 0,80) [11].

Salpingectomia bilaterală scade riscul de cancer ovarian cu 49% (OR 0,51). Concluziile multor studii sprijină ipoteza originii cancerului ovarian seros de grad înalt în porțiunea distală a trompelor uterine, astfel încât se presupune că salpingectomia ar conferi protecție în special împotriva acestui tip de cancer ovarian [12]. Într-un studiu efectuat pe șoareci, animalele cărora li s-a efectuat owerectomie bilaterală fără salpingectomie au dezvoltat cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, iar la cele la care s-a efectuat doar salpingectomie bilaterală s-a prevenit apariția cancerului ovarian de acest tip [6].

Riscul de apariție a unei tumori borderline la pacientele anterior diagnosticate cu tumori benigne (solide sau chistice) este prezent în primii 9 ani de la diagnostic și este mai mare la femeile cu vârsta la diagnosticul inițial sub 40 ani [13].

În unele studii se sugerează creșterea riscului de cancer ovarian la pacientele cu istoric de boală inflamatorie pelvină [14], în timp ce în altele asocierea a fost dovedită doar pentru tumorile ovariene borderline [15] (OR 1,5). În cadrul afecțiunilor înglobate în diagnosticul de boală inflamatorie pelvină, cea mai puternică asociere a fost făcută între endometrioza și cancerul ovarian, în special subtipurile histologice endometroid și cu celule clare [16].

În continuare, în lucrare sunt prezentate ultimele recomandări privind screeningul cancerului ovarian și sunt inventariate metodele de diagnostic de actualitate, dar și de perspectivă, în cadrul patologiei ovariene.

În ultimii ani, unele societăți (Society of Gynecologic Oncology, National Comprehensive Cancer Network) au convenit asupra posibilității efectuării screeningului doar la pacientele cu risc crescut de a dezvolta cancer ovarian, în esență la purtătoarele de mutații BRCA1/BRCA2, precum și la pacientele cu antecedente heredocolaterale de cancer ovarian [17,18].

În prezent, în cazul acestor paciente se recomandă examenul clinic ginecologic, ecografie transvaginală și dozare de CA-125 anual, după vârsta de 30-35 ani. De asemenea, ca și metodă de reducere a riscului, la aceste femei se poate recomanda anexectomia bilaterală după obținerea numărului dorit de copii [19]. Se poate vorbi mai mult despre un screening al cancerului ovarian incipient decât de screeningul utilizat pentru reducerea riscului de apariție a cancerului ovarian [20].

În septembrie 2016, FDA (Food and Drug Administration) recomandă neaplicarea testelor de screening ale cancerului ovarian, datorită sensibilității scăzute a acestora și numărului mare de rezultate fals pozitive [21].

Supranumit și “ucigașul silențios”, diagnosticul de cancer ovarian în stadiu incipient reprezintă o constatare întâmplătoare, în urma unui consult de rutină. Semnele și simptomele nespecifice apar în general în fazele avansate ale bolii.

Deși promițător ca metodă de diagnostic în primele studii efectuate, actualmente CA-125 este utilizat în protocolul de monitorizare postterapeutică, fiind un bun indicator al recidivei tumorale, al metastazării sau al răspunsului la tratament.

În continuare, sunt descriși și comparați alți markeri tumorali, de sine stătători, sau încadrați în diverși algoritmi. Printre markerii tumorali incluși în studii clinice, cu perspective de utilizare în diagnosticul cancerului ovarian, se numără: celulele maligne circulante, proteinele de șoc termic, ADN liber circulant, acidul sialic și hidroxiprolina.

În prezent, în cadrul metodelor imagistice, ecografia transvaginală reprezintă cel mai bun instrument de diagnostic în diferențierea benign-malign. Ecografia transvaginală își dovedește utilitatea în special în selectarea cazurilor cu probabilitate mare de malignitate, cu scopul direcționării pacientei către un centru oncologic de referință pentru acordarea tratamentului optimal. Cercetătorii belgieni au constituit un grup (International Ovarian Tumors Analysis) având ca prim scop implementarea unor standarde, definiții și măsurători ecografice utilizate pentru a descrie tumorile anexiale [22]. Cercetările au continuat în direcția dezvoltării unor modele predictive de estimare a riscului de malignitate.

Investigațiile imagistice de înaltă performanță (CT, RMN, PET/CT) sunt indicate în cazuri selecționate, la pacientele cu suspiciune de neoplasm ovarian, pentru aprecierea extensiei locoregionale și la distanță, dar și la pacientele anterior tratate, în vederea diagnosticului recidivei tumorale.

Diagnosticul histopatologic constituie diagnosticul de certitudine care atestă benignitatea sau malignitatea unei tumori ovariene, oferind informații și despre subtipul tumoral, gradul histologic, invazia limfatică și vasculară, încadrând tumora într-o clasificare postoperatorie. Imunohistochimia completează rezultatul anatomopatologic și împreună stabilesc un diagnostic definitoriu. În multe dintre cazuri, tumorile sunt nediferențiate, astfel încât, studierea unor markeri imunologici exprimați de celulele tumorale devine esențială pentru aflarea originii tumorii respective.

O altă importanță a imunohistochimiei constă în implicarea în oncogeneză, explicată prin modelul dualistic al carcinogenezei. Similar neoplasmului de col uterin, anumite cancere ovariene își au originea în precursori care exprimă aceleași oncoproteine ca și tumorile maligne. Corelarea expresiei acestor markeri la tumorile benigne, considerate leziuni precursoare, precum și la tumorile maligne, atestă potențialul evolutiv carcinogen și poate modifica conduita terapeutică, la fel și monitorizarea postterapeutică.

În ceea ce privește terapia, în cazul tumorilor benigne confirmate intraoperator prin examenul histopatologic extemporaneu, intervenția este limitată la excizia tumorii ovariene, dacă nu există patologii asociate. În cazul tumorilor ovariene benigne, intervenția chirurgicală excizională constă în chistectomie, ovariectomie sau anexectomie, efectuate fie pe cale clasică, fie laparoscopică.

Pentru tumorile ovariene maligne, tratamentul este complex, datorită faptului că diagnosticul se realizează de obicei în stadii avansate și intervenția chirurgicală se asociază cu chimioterapia adjuvantă sau neoadjuvantă, cu scopul de a crește supraviețuirea, de a ameliora calitatea vieții și, în unele cazuri, de a prelungi intervalul liber de boală. În stadiile I-II tratamentul chirurgical poate fi suficient. La femeile cu tumori ovariene maligne stadiul IA, la care se dorește prezervarea fertilității, intervenția se poate limita la anexectomie unilaterală.

Citoreducția implică histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie gastrocolică și rezecția metastazelor macroscopice [23]. În ultimii ani, dezideratul este citoreducția completă, reprezentând absența macroscopică a țesutului tumoral la finalul intervenției, deoarece acest lucru s-a asociat cu creșterea supraviețuirii [24]. Rezecția chirurgicală tumorală completă conferă o rată medie de supraviețuire de 99 luni, chiar și în stadiile avansate, comparativ cu o supraviețuire medie de 29.6 luni, la pacientele cu tumori

reziduale peste 1 cm diametru [25]. Morbiditatea postoperatorie este direct proporțională cu complexitatea intervenției chirurgicale, fiind mai mare în caz de rezecții intestinale, cistectomii.

Tumorile borderline sunt stadializate la fel ca tumorile maligne, dar au prognostic mai bun, rata de supraviețuire la 5 ani fiind de 97% [26]. Tratamentul chirurgical se efectuează de regulă în doi timpi, întrucât diagnosticul preoperator al tumorilor borderline este dificil, chiar și diagnosticul histopatologic extemporaneu are sensibilitate scăzută [27]. Ulterior examinării la parafină a celulelor tumorale, în cazul confirmării diagnosticului de tumoră borderline, intervenția chirurgicală se poate completa dacă este cazul.

În privința chimioterapiei, standardul în terapia cancerului ovarian avansat îl reprezintă asocierea unui derivat de platină (mai frecvent carboplatin) cu un taxan (paclitaxel), administrate intravenos, timp de 3 săptămâni pentru 6 cicluri. 75% din cazuri răspund favorabil la chimioterapie.

Inhibitorii PARP și imunoterapia au rezultate promițătoare în studiile efectuate.

Partea de contribuții personale a cuprins studierea unui lot de 224 paciente internate și tratate în cadrul Secției de Chirurgie a Spitalului Clinic Colțea, în perioada 2013-2016. În urma aplicării criteriilor de includere și excludere stabilite, a rezultat un număr de 181 subiecți eligibili.

În analiza statistică efectuată, testele utilizate au fost următoarele:

- Testul Chi pătrat
- Testul ANOVA pentru loturi independente
- Regresia logistică pentru stabilirea valorii predictive.

Lotul de studiu a inclus 106 paciente cu tumori benigne, 71 paciente cu tumori maligne și 4 paciente cu tumori borderline. Cele din urmă fiind prezente în număr redus, au fost incluse în cadrul analizei statistice în grupul de tumori maligne.

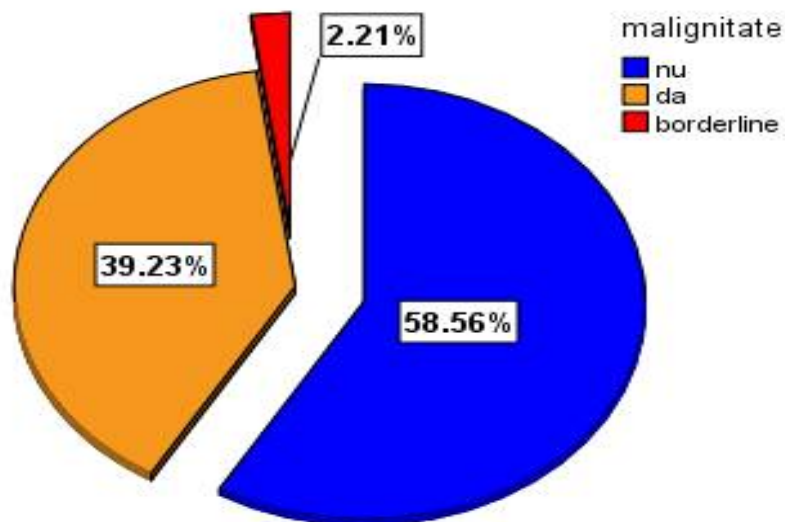


Figura nr. 1. Proportia benign-malign-borderline

Majoritatea pacientelor au fost provenit din mediul urban - 131 cazuri (72%), comparativ cu mediul rural - 50 cazuri (24%).

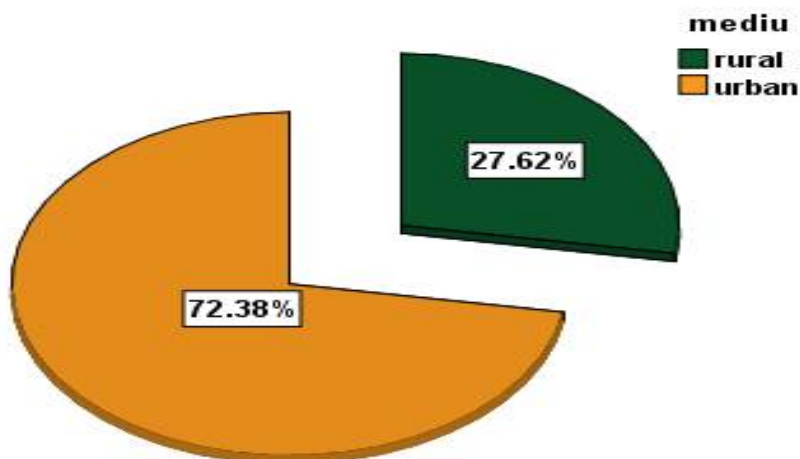


Figura nr. 2. Mediul de proveniență

Mediul urban s-a asociat cu o incidență crescută a tumorilor cu caracter malign (19.7% din mediul rural vs 80.3% din mediul urban, $p=0.054$), diferență la limita semnificației statistice.

Vârsta subiecților din lotul studiat a variat între 12 și 82 ani, cu o medie de 52.04+/-14 ani. Distribuția pe grupe de vârstă relevă o pondere mai mare a pacientelor cu vârsta cuprinsă între 40-60 ani. Acest fapt concordă cu rezultatele obținute în literatură care raportează o incidență crescută a afecțiunii după vârsta de 40 ani [20].

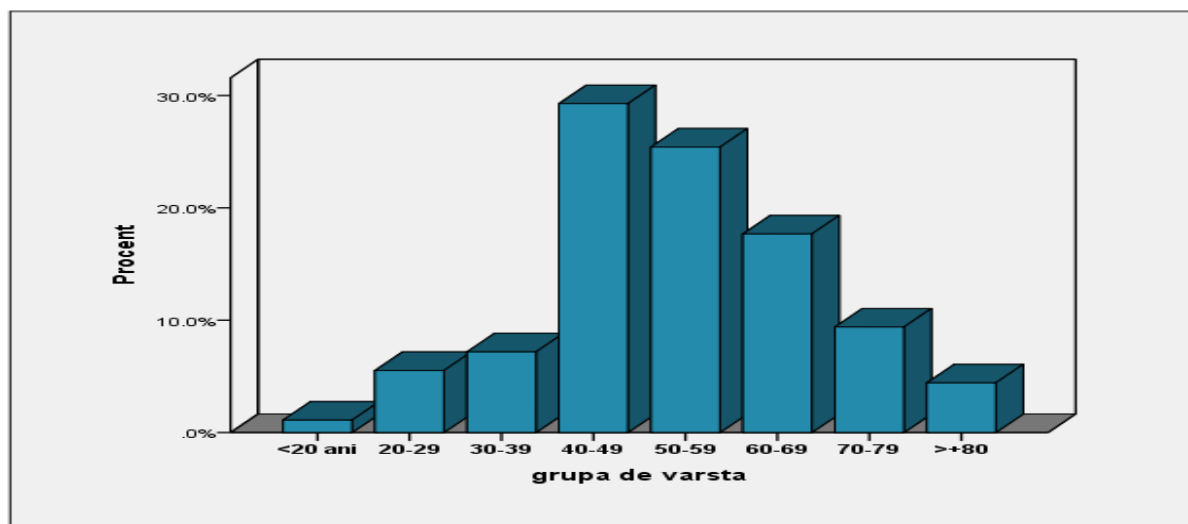


Figura nr. 3. Vârsta la diagnostic

În cazul sublotului malign, **vârsta** medie a fost de 60.46+/-1.3 ani, comparativ cu vârsta medie înregistrată în cel benign, de 48.25+/-1.3 ani, diferență semnificativă statistic (F-37.5 df1, p-0.001).

Menarha timpurie, considerată la o vârstă mai mică de 12 ani, reprezintă un factor de risc controversat pentru neoplasmul ovarian. În cadrul lotului, s-a înregistrat o incidență crescută a primei menstruații la vârsta de 13-14 ani într-un procent de 28-29%, comparativ cu debutul timpuriu înregistrat doar în 15% din cazuri. Vârsta medie în cazul sublotului malign a fost de 12.49+/-0.18 ani, comparativ cu sublotul benign 13.2+/-0.11 ani, diferență semnificativă statistic (F-12.5 df1, p-0.001).

Nuliparitatea este și ea considerată un factor de risc în numeroase studii [28]. În lucrarea de față, nu s-a înregistrat o asociere cu prezența neoplaziei ovariene.

Aproape 1/3 din cazuri au prezentat **neoplasm în antecedente** (39, 21,5%), majoritatea cu localizare mamară sau uterină. **Istoricul familial de neoplazie** s-a asociat cu tipul malign (90.9% vs 35.9% p-0.000), pacientele prezentând un risc de 13 ori mai mare de a dezvolta neoplasm ovarian.

Pacientele în perioada fertilă prezintă o asociere puternică a **fumatului** cu neoplasmul ovarian (23.1% comparativ cu 4.8%, $p=0.023$), cu creșterea riscului de 6 ori comparativ cu nefumătoarele (OR-6, CI: 1.1-32). În lotul studiat, s-a înregistrat un număr de 62 (34.3%) paciente fumătoare, dintre care 24 (32%) în lotul de tumori maligne și 38 (35.8%) în cadrul tumorilor benigne. Alți factori de risc descriși în literatura de specialitate (obezitatea, expunerea la talc, fibromul uterin, endometrioza, chist ovarian în antecedente), au înregistrat un număr redus de cazuri, ceea ce nu a permis o analiză statistică sustenabilă.

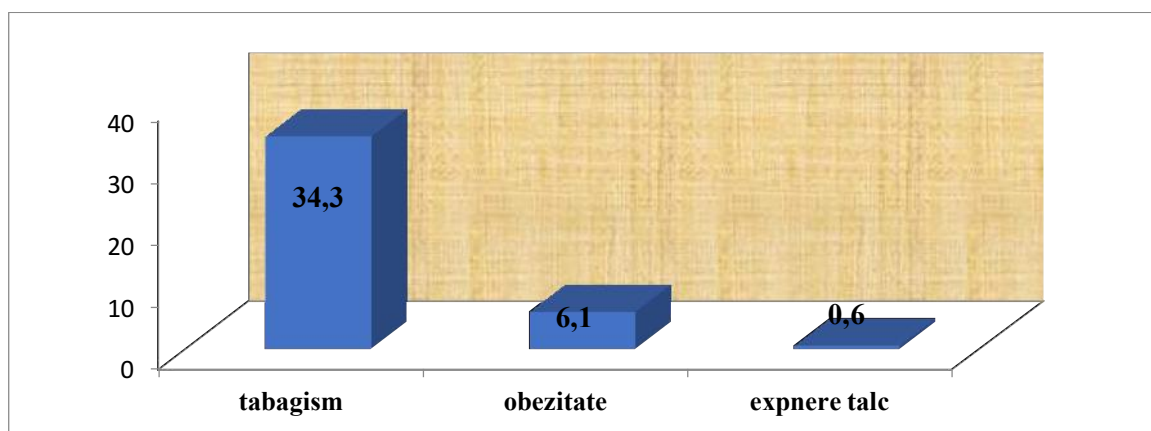


Figura nr. 4. Factori de risc asociați

IMC crescut (indice de masă corporală), prezentat în numeroase studii ca fiind un factor de risc, a înregistrat o valoare medie de 23.09 ± 2.6 , cu un minim de 18 și un maxim de 32.

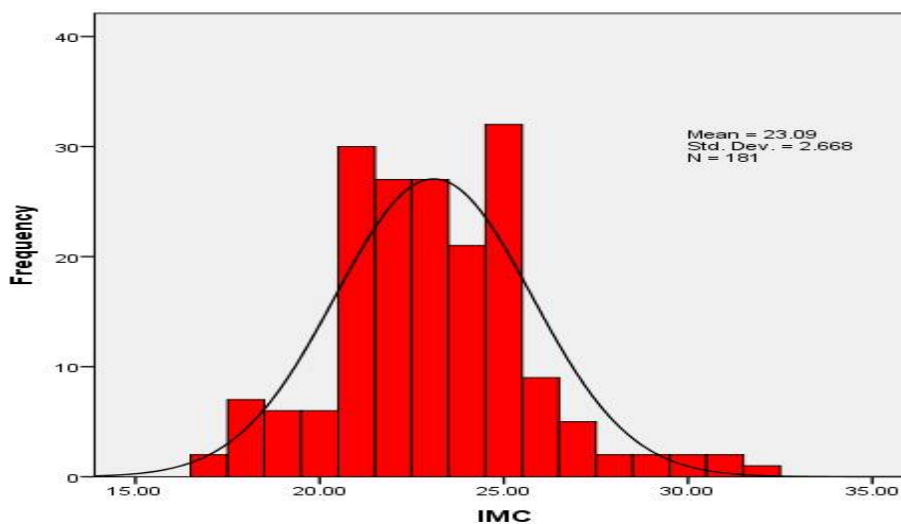


Figura nr. 5. Distribuția IMC în lotul studiat

Valoarea medie a **IMC** a înregistrat o valoare crescută în cazul pacientelor cu tumori maligne (24.2 ± 0.27), comparativ cu grupul benign (22.3 ± 0.25), cu o diferență semnificativă statistic ($F=25$, $df1$, $p=0.001$).

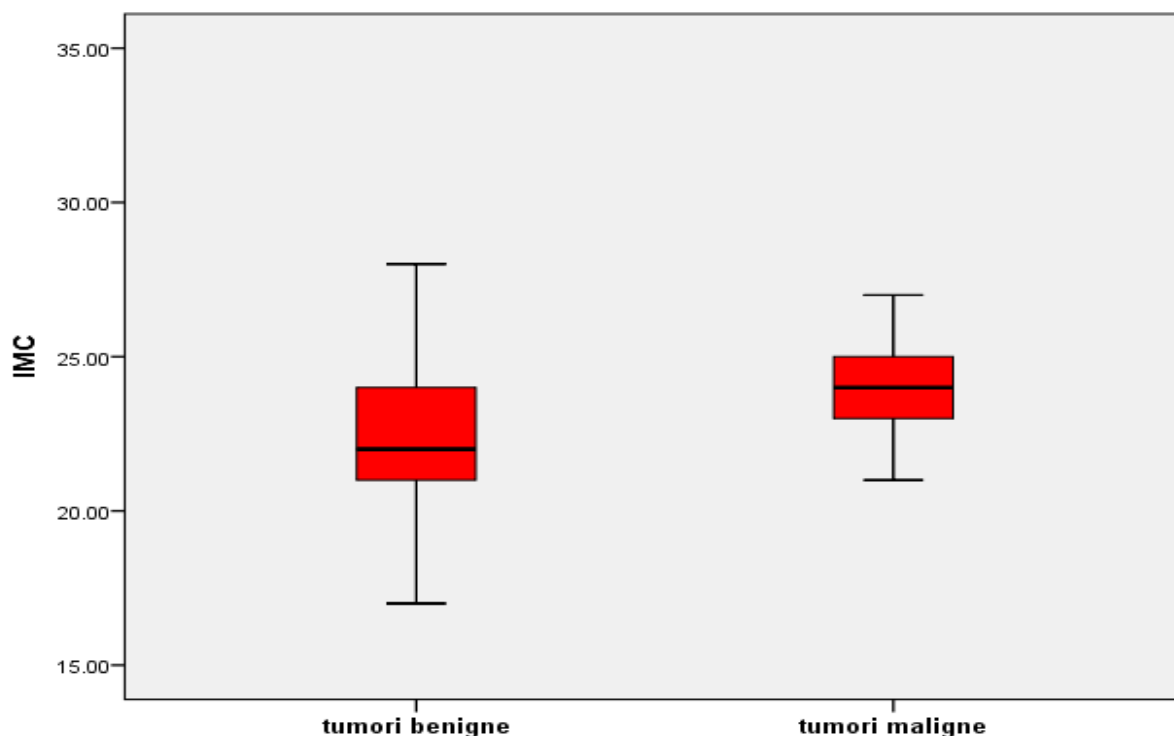


Figura nr. 6. Valoarea medie IMC comparativ pe cele două grupuri

S-a înregistrat o asociere puternică între valoarea medie a **IMC** și caracterul malign la pacientele în postmenopauză ($F=10.2$ $df1$, $p=0.002$).

Cele mai frecvente simptome au fost reprezentate de dureri abdominopelvine (76, 42%), meteorism abdominal (38 cazuri, 21%), metroragii (36 cazuri, 19.9%) și simptome digestive (dispepsia, tulburări de tranzit) în 28 (15.5%) cazuri. Scăderea ponderală a fost înregistrată la 2 (1.1%) paciente.

Tabel nr. 1. Simptomatologia asociată

		Frecvență	Procent
Simptomatologie	absentă	1	.6
	metroragii	36	19.9
	durere	76	42.0
	creștere în volum abdominal	38	21.0
	simptome digestive	28	15.5
	scădere ponderală	2	1.1

Când este utilizat la pacienți cu vârsta peste 50 ani, indexul Goff prezintă o sensibilitate de 66.7% la o specificitate de 90% [29].

În studiul de față, datorită componentei retrospective, nu s-a putut dezvolta un astfel de index.

S-a înregistrat o asociere între creșterea în volum a abdomenului și riscul de malignitate (9.1% vs 39.4%, p=0.001).

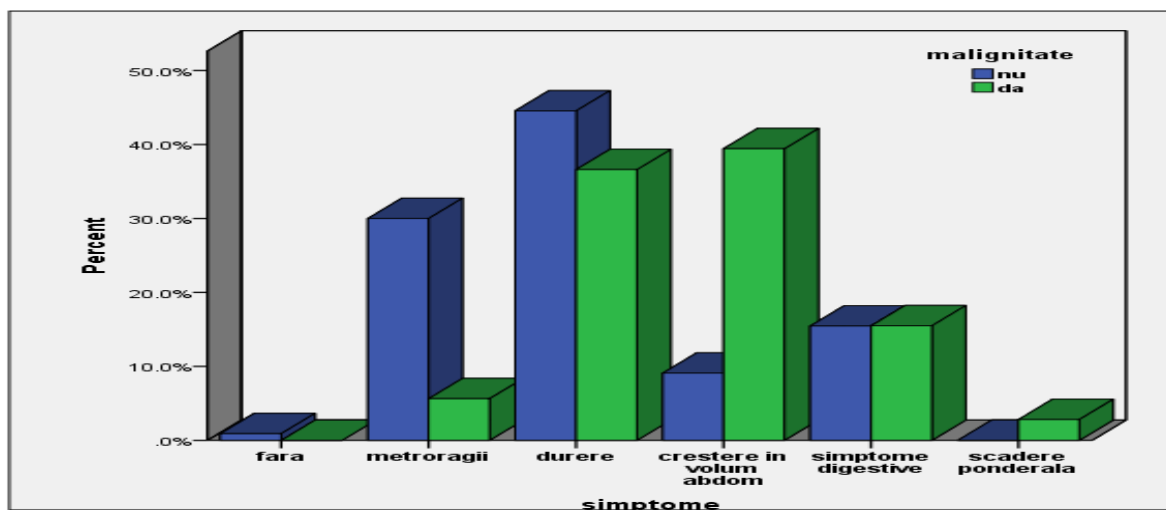


Figura nr. 7. Asocierea simptomelor cu prezența neoplaziei

S-a înregistrat o creștere a riscului de circa 2 ori (OR=2, CI:1.3-3.07) în prezența simptomatologiei la persoanele peste 50 ani.

Neutrofilia s-a asociat cu stadii avansate ale bolii, fiind prezentă în proporție de 76 %, respectiv 69% în stadiile III și IV și doar 12.5% în stadiul II ($\chi^2=10.3$, df2, p=0.006).

Prezența valorilor crescute ale **markerilor de inflamație** a reprezentat un indicator independent al caracterului malign al tumorii (p-0.004).

Valorile crescute ale **LDH**, considerate un marker de prognostic negativ în oncologie, se asociază cu tumorile maligne ovariene (56% vs 44%, p-0.0001).

Tabel nr. 2. Constante biologice modificate

		Frecvență	Procent
Constante biologice	Hb<12 g/dl	122	67.4
	neutrofilie	59	32.6
	2x valoarea normală a LDH	43	23
	fibrinogen crescut	52	28.7
	hiperuricemie	30	16.6

Markerii tumorali măsurați la pacientele din lotul studiat au fost: CEA, CA-125, CA15-3, scorul ROMA. CEA (antigenul carcinoembrionar) este un marker nespecific, fiind crescut în 29 (16%) cazuri. Nivelul crescut al CA-125 s-a înregistrat la 52 (32%) paciente, CA 19-9 la 4 cazuri (sugerează o posibilă origine intestinală a tumorii ovariene), iar CA 15-3 (specific cancerului mamar) a fost crescut la 2 paciente. Considerat cel mai sensibil marker tumoral în perioada fertilă, scorul ROMA a fost efectuat la un număr redus de paciente datorită prețului crescut.

Valorile crescute ale **CA-125** s-au asociat cu caracterul malign la pacientele postmenopauză (86.4% vs 13.6% p-0.0001), cu un risc de 20 ori mai mare comparativ cu valorile normale (OR-20.5, CI 7.14-59.045).

Valorile crescute ale **LDH** și **CA-125** au înregistrat putere mare de predicție (sensibilitate 96.6% și specificitate 76.3%).

Analiza rezultatelor imagistice obținute prin diverse metode (ecografie, CT, RMN) în mod seriat, la aceeași pacientă, a permis identificarea în mod corect a caracterului posibil malign al formațiunii tumorale. Ecografia transabdominală este de departe cea mai rapidă și puțin costisitoare metodă de diagnostic. Acuratețea este însă redusă datorită interpunerii organelor

cavitare (intestin subțire, colon), precum și țesutului adipos în exces, prezent la o parte dintre cazuri. Toate pacientele au beneficiat de această investigație.

Ecografia transvaginală a fost efectuată la toate pacientele cu suspiciune de masă pelvină rezultată la ecografia transabdominală.

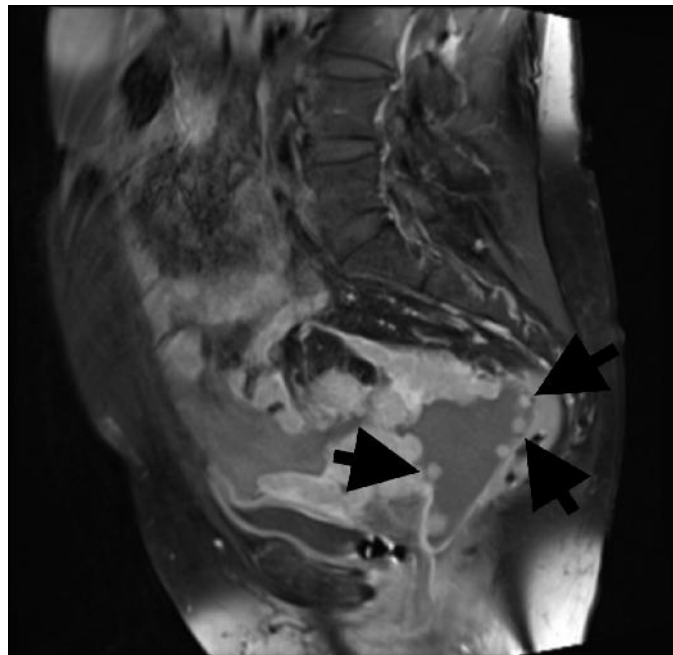
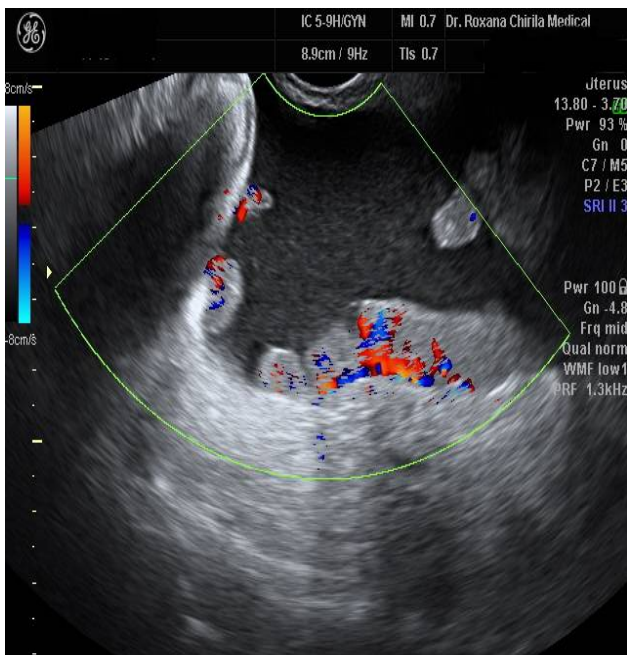
Ecografia a prezentat o sensibilitate de 84.51% (CI: 73.97-92.00%) și o specificitate de 96.36 % (CI: 90.95%-99.00%), cu o acuratețe de 90.5%.

Tabel nr. 3. Indicatori statistici ai ecografiei ca metodă de diagnostic

Indicatori statistici	Valoare	95% CI
Sensibilitate	78.87%	67.56% to 87.67%
Specificitate	98.15 %	93.47% to 99.77%
Valoare predictivă pozitivă	96.55% (*)	87.59% to 99.11%
Valoare predictivă negativă	87.60 % (*)	81.83% to 91.73%
Acuratețe	90.50% (*)	85.23% to 94.37

Examenul computer tomograf a fost efectuat la 26 paciente cu suspiciune de tumoră malignă (26 cazuri, 14.3%).

Examenul de rezonanță magnetică nucleară s-a efectuat în paralel cu examenul CT, la 22 (12.7%) paciente, în funcție de disponibilitatea tehnică. Examenele CT și RMN au fost efectuate în vederea evaluării apartenenței ovariene a tumorii, a aprecierii extinderii locoregionale și a identificării metastazelor extra sau intraperitoneale.



Figurile nr. 8 și 9. Carcinomatoză peritoneală cu punct de plecare ovarian, ecografie TV și RMN

Foto dreapta (8) – colecție personală; foto stânga (9)– colecția dr. Daniel Popa, cu permisiune

În studiul de față s-au utilizat clasificarea FIGO și AJCC (**American Joint Committee on Cancer**) pentru tumorile ovariene maligne.

Conform clasificării anterior prezentate, în lotul studiat, 8 (11.2%) paciente cu neoplasm ovarian au fost diagnosticate în stadiul II. Majoritatea cazurilor cu tumori maligne au fost diagnosticate tardiv, în stadiul III (23 cazuri, 32.4%) și în stadiul IV (40 paciente, 56.3%).

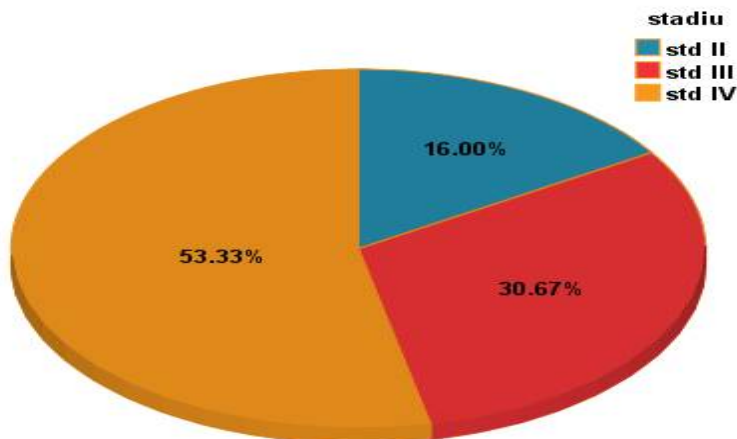


Figura nr. 10. Distribuția stadiului FIGO în lotul studiat

Din punct de vedere histopatologic, a predominat subtipul seros, înregistrat la 139 (83%) cazuri, urmat de subtipul mucinos la 24 (7.1%) paciente și 8 (2.8%) cazuri au fost clasificate ca fiind teratoame.

Tumorile de tip borderline au fost în număr de 4, dintre care 2 de tip seros și 2 de tip mucinos.

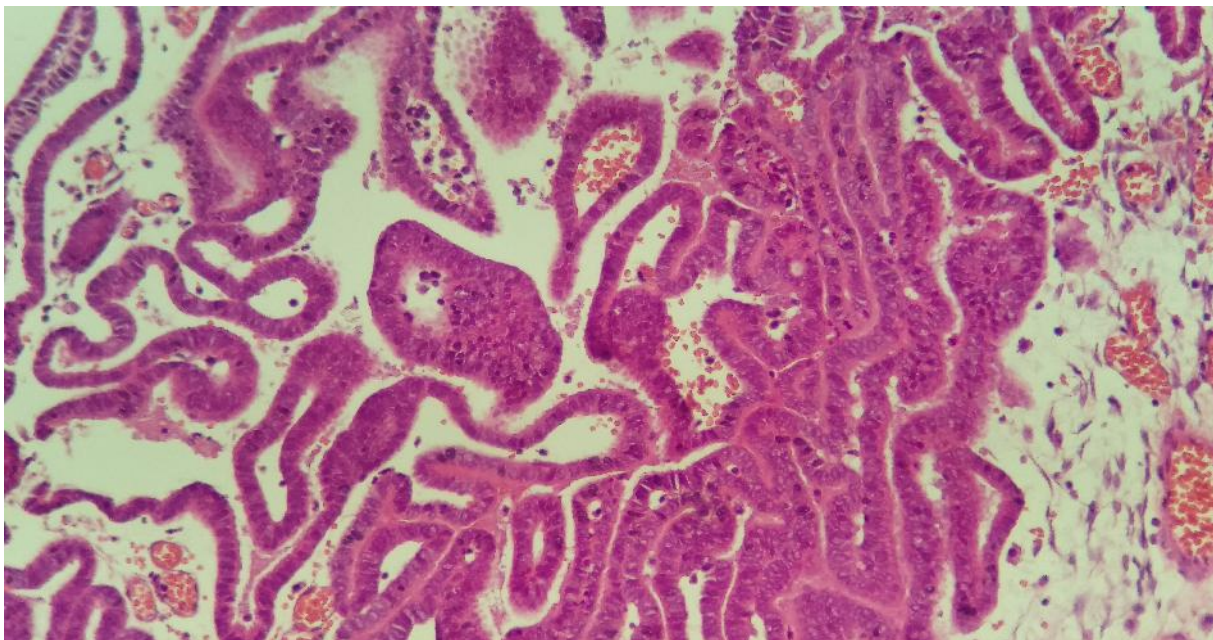


Figura nr. 11. Tumoră borderline seroasă 20x - colecția Spitalului Colțea

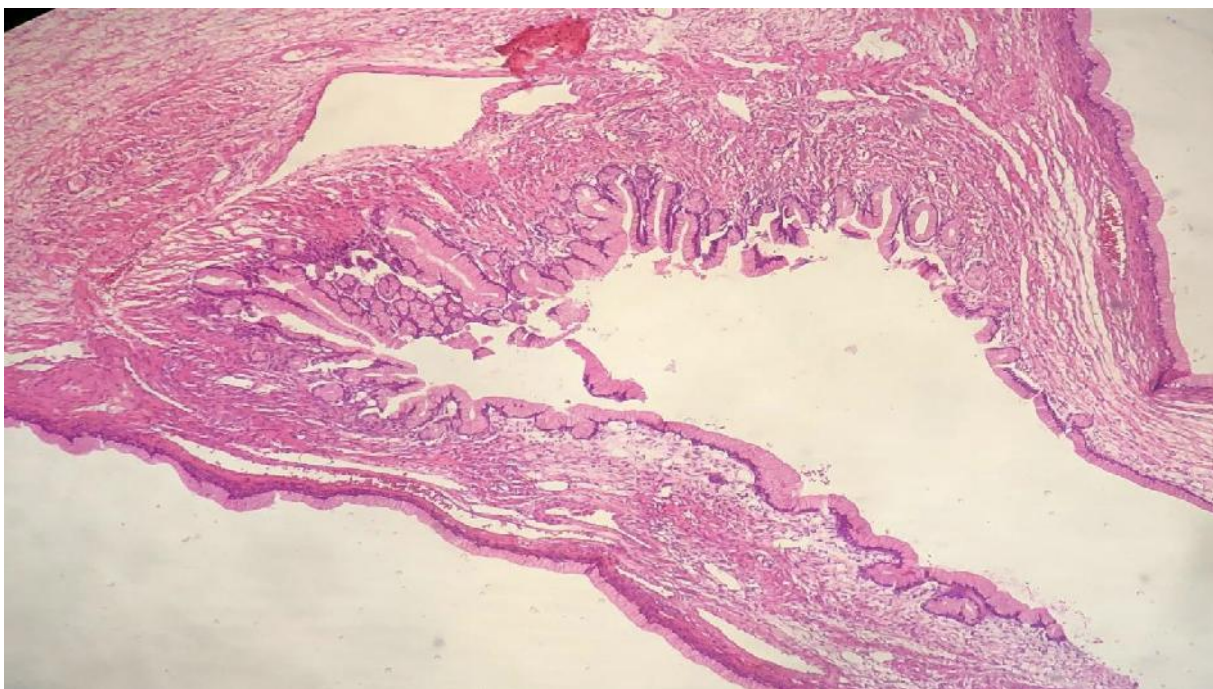


Figura nr. 12. Tumoră borderline mucinoasă 5x - colecția Spitalului Colțea

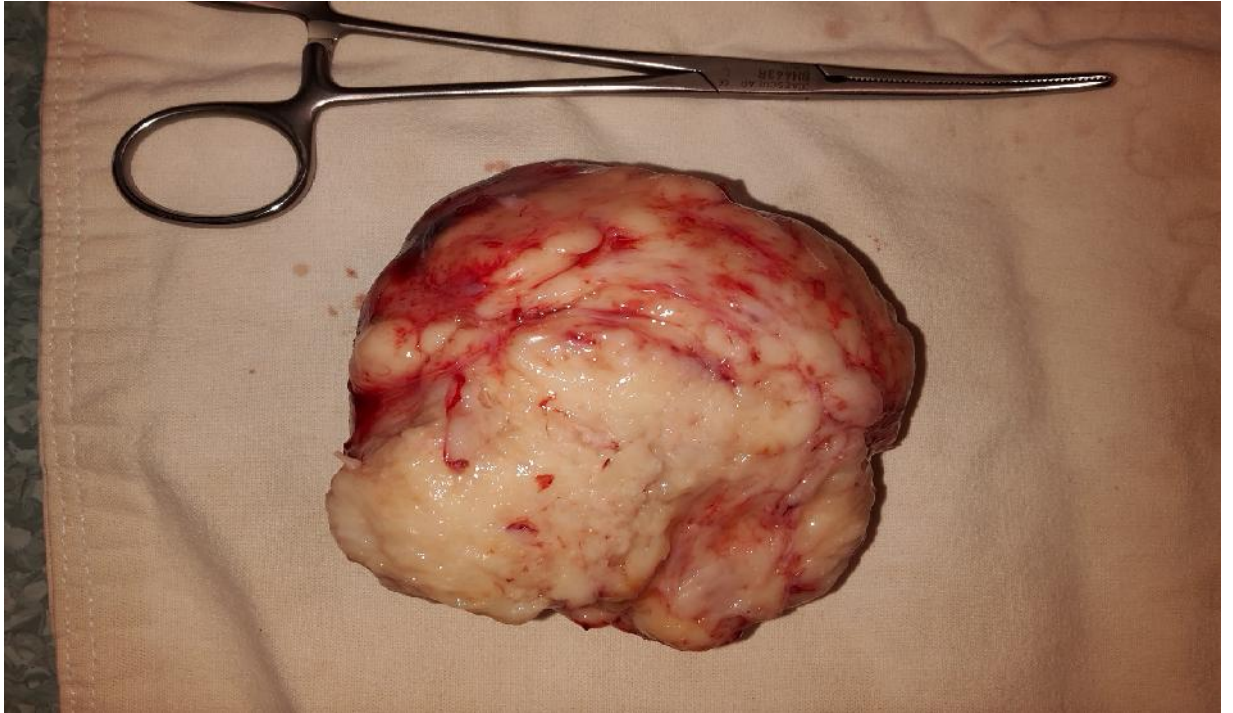
Terapia tumorilor ovariene a depins în mare măsură de rezultatul examenului histopatologic extemporaneu, exceptând cazurile a căror prezumție de benignitate s-a confirmat intraoperator în funcție de aspectul tumoral (s-a efectuat doar examenul histopatologic la parafină). Astfel, în cazul tumorilor benigne, din totalul pacientelor fără patologie asociată, s-a realizat chistectomie (36%), dar și ovariectomie uni sau bilaterală, precum și anexectomie uni sau bilaterală, în funcție de condițiile locale (aderențe, bilateralitate, vârsta pacientei și dorința de preservare a fertilității) (64%). În unele cazuri (46%), intervenției de extirpare a formațiunii ovariene i s-a asociat miomectomia sau histerectomia transabdominală, atunci când uterul prezenta o patologie distinctă (leiomiom, neoplasm, displazie col etc) care indica această terapie. Alte intervenții asociate au constat în apendicectomie (2 cazuri) și cura eventrației (1 caz).

Intervențiile excizionale efectuate în cazul tumorilor ovariene benigne s-au realizat în mare măsură pe cale laparoscopică (64%) și nu au existat complicații intra sau postoperatorii. Într-un singur caz de intervenție laparoscopică s-a efectuat conversia la laparotomie, datorită aderențelor constatate.

În majoritatea cazurilor avansate de cancer ovarian, terapia a constat în chirurgie citoreductivă și chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă cu paclitaxel și derivate de platină, după ghidurile universale existente [30].

Un procent redus dintre cazurile maligne (6%) a beneficiat de intervenție laparoscopică, având drept scop biopsia tumorală țintită; aceste cazuri au fost stadializate III-IV FIGO și s-a decis instituirea chimioterapiei paliative ca metodă de tratament, considerându-se că nu se poate obține o citoreducție optimală.

Chirurgia citoreductivă a constat în majoritatea cazurilor în histerectomie cu anexectomie bilaterală, omentectomie, precum și excizia implantelor tumorale vizibile macroscopic, în limitele rezecabilității. Un singur caz a fost tratat prin anexectomie unilaterală, ținând cont de vârsta pacientei și de dorința de preservare a fertilității, luând în considerare stadiul incipient tumoral. În 5 dintre cazurile cu tumori maligne s-a efectuat doar biopsie tumorală, pe cale clasică sau laparoscopică. 4 cazuri de neoplasm ovarian au avut rezecții largite, incluzând cistectomie parțială, splenectomie, rezecție sigmoidiană și/sau rezecție anterioară de rect.



**Figura nr. 13. Adenocarcinom seros ovarian de grad înalt - Colecția Spitalului
Clinic Colțea**

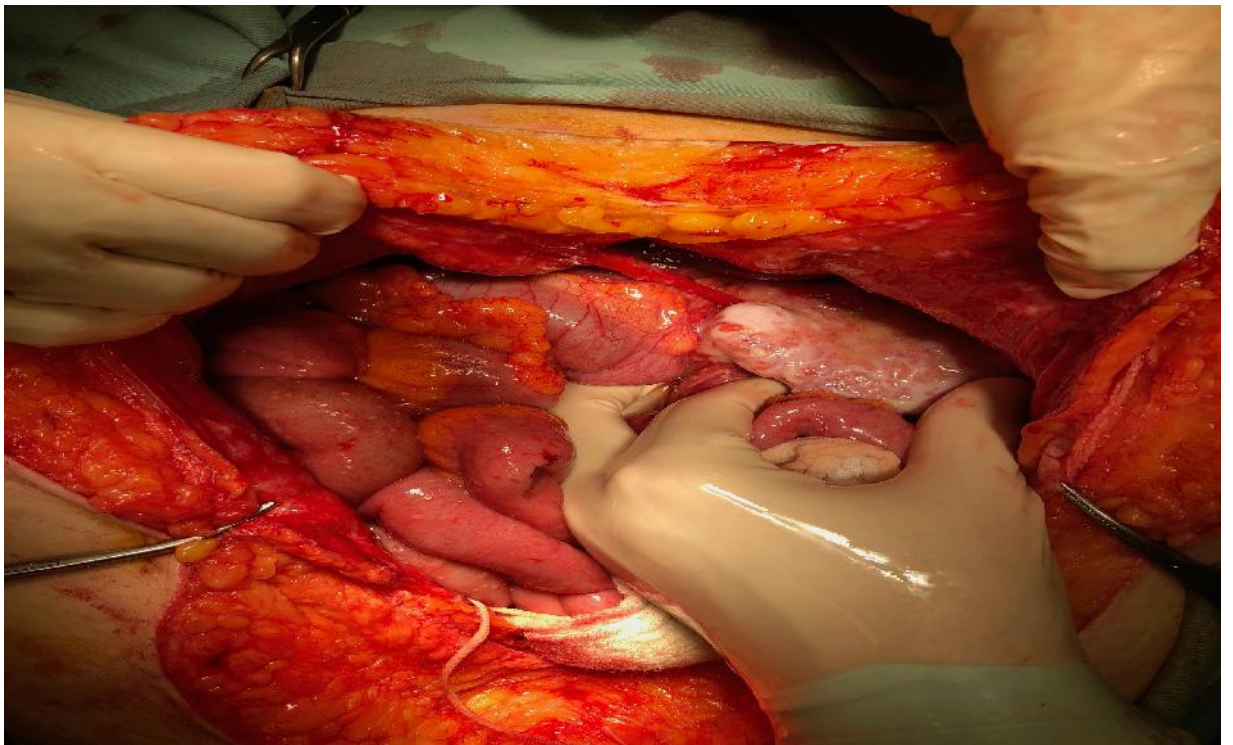


Figura nr. 14. Carcinomatoză epiploică - Colecția Spitalului Clinic Colțea

Analiza imunohistochimică a fost efectuată la 28 paciente, dintre care 25 au fost diagnosticate cu adenocarcinom seros, 2 cu tumori benigne (chistadenom seros, teratom) și 1 caz de tumoră borderline seroasă. Datorită numărului redus de cazuri în cadrul tumorilor benigne, acești indicatori au fost analizați din punct de vedere al corelației cu stadiul inițial al tumorii și evoluția naturală a bolii.

Procentul **receptorilor de estrogeni (ER)** scade în valoarea absolută la pacientele în stadiu avansat, diferență semnificativă statistic ($p=0.032$).

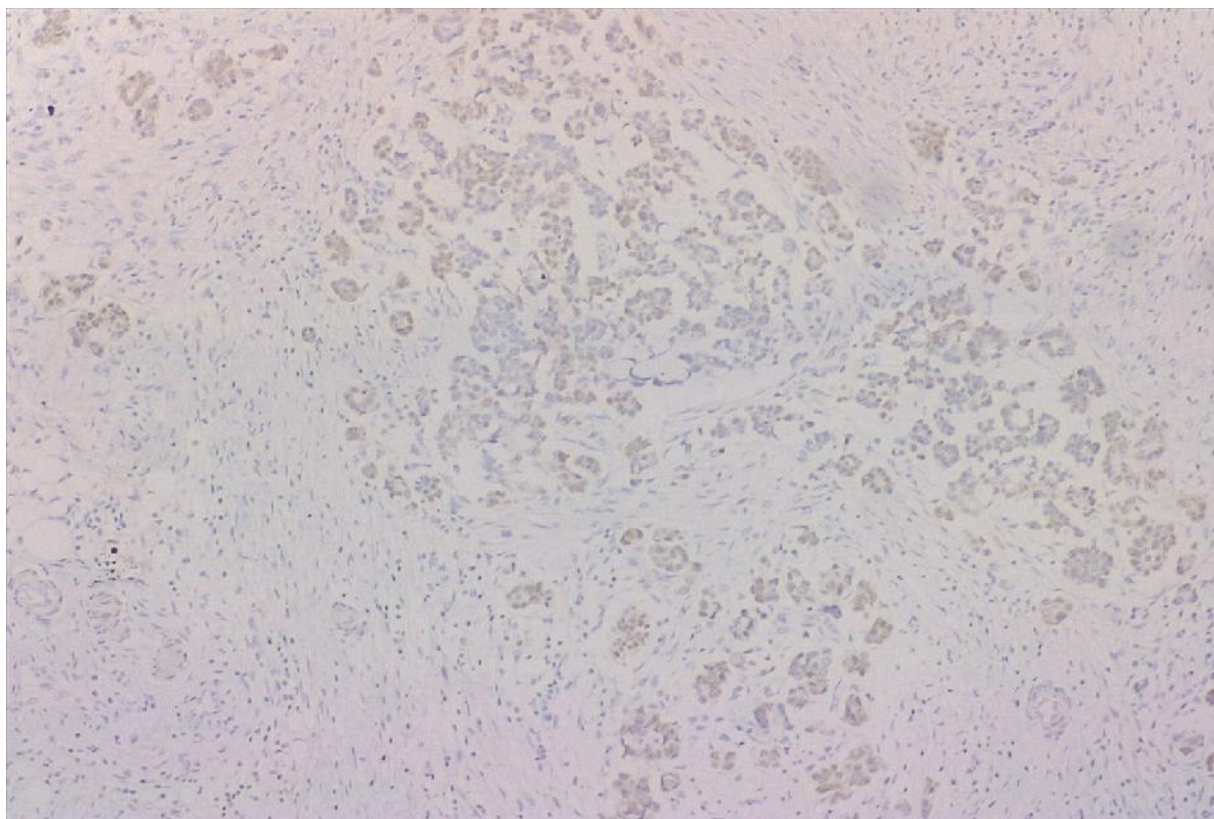


Figura nr. 15. ER+ 10x, colecția dr. Florin Andrei, cu permisiune

Ki67 înregistrează o corelație pozitivă cu stadiul avansat, la limita semnificației statistice (0.062).

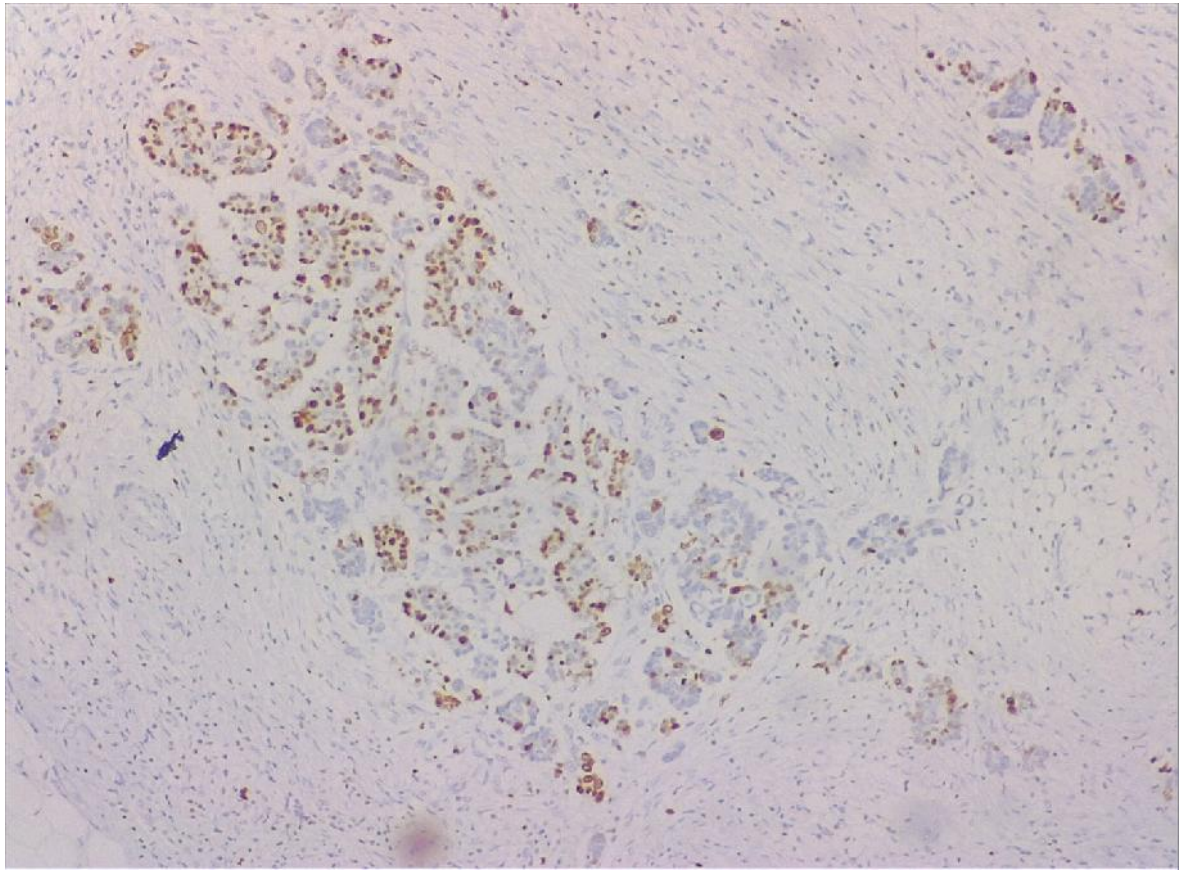


Figura nr. 16. Ki67+ 10x, colecția dr. Florin Andrei, cu permisiune

În cadrul grupului de tumori maligne, markerii CK7 și WT1 au fost identificați împreună în stadiile avansate (4 pacienți în stadiul II, 3 pacienți în stadiul III și 14 pacienți în stadiul IV). CK7 și WT1 nu s-au asociat cu prezența determinărilor secundare. Prezența CK7 a permis diferențierea tumorilor ovariene primare de metastazele în cancerul colorectal. 96% carcinoame ovariene primare au prezentat acest marker, în timp ce numai 25% din metastazele ovariene prezintă acest marker [31].

În studiul prezent, CK7 a fost pozitiv în stadiul IV într-un număr de 11 cazuri, în timp ce în stadiul II au fost înregistrate doar 2 cazuri pozitive. Deși nu se poate efectua o analiză statistică fezabilă, putem să considerăm acest factor ca fiind un indicator al stadiului avansat al bolii.

Expresia WT1 este limitată în carcinomul seros ovarian. Studii recente au indicat faptul că WT1 joacă un rol important în progresia bolii, corelându-se cu un prognostic rezervat [32].

În lotul studiat, sub rezerva numărului limitat de cazuri pentru care s-a efectuat analiza imunohistochimică, s-a observat prezența acestui marker în stadiile avansate.

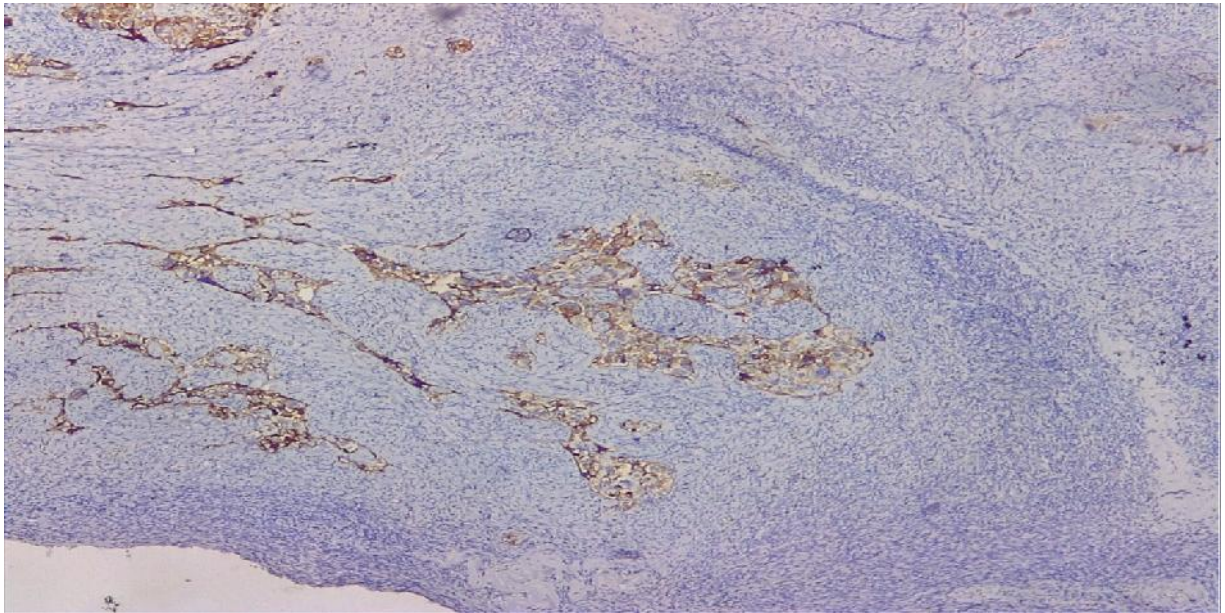


Figura nr. 17. CK7+ 5x, colecția dr. Florin Andrei, cu permisiune

Evoluția a fost favorabilă în cazul tumorilor benigne, iar în lotul malign a fost marcată de prezența metastazelor intra și extraperitoneale, a invaziei locoregionale.

Rata de supraviețuire la finele studiului în cazul pacientelor diagnosticate și tratate pentru neoplasm ovarian a fost de 56%, superioară celei raportate în literatură, de 30-40% la 5 ani [33].

Studiul de față confirmă datele publicate în literatura de specialitate, completând prin anumite particularități diagnosticul în tumorile ovariene. În urma analizei, s-a demonstrat încă o dată faptul că menarha timpurie, climaxul tardiv, istoricul de neoplazie se asociază cu un risc crescut. La pacientele în postmenopauză, obezitatea și creșterea în volum a abdomenului se asociază cu risc crescut de neoplazie. Markerii tumorali nespecifici în valoare crescută sunt eligibili pentru diagnosticul de neoplazie doar la pacientele în postmenopauză. Valoarea lor crește în asocieră cu valorile crescute ale LDH. Analiza ultrasonografică efectuată la toate pacientele prezintă sensibilitate și specificitate înalte. Studiul prezent dovedește importanța completării ghidului de diagnostic și managementului cancerului ovarian cu analiza imunohistochimică. Prin analiza acestor markeri se permite o bună încadrare a pacientei într-un grad de risc și prognostic ulterior. În ceea ce privește tratamentul, intervenția chirurgicală are un rol esențial, citoreducția optimală fiind principalul factor determinant al creșterii ratei de supraviețuire [24], precum și al reducerii ratei de recidivă tumorală, consecința fiind ameliorarea prognosticului.

BIBLIOGRAFIE

1. Vang, R., Shih Ie, M., and Kurman, R.J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology*. 2013; 62: 44–58
2. Natarajan, P., Taylor, S. E., & Kirwan, J. M. (2018). Ovarian cancer: current management and future directions. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 28(6), 171–176.
3. Moyer, V. A. (2012). Screening for Ovarian Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(12), 900. doi:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00539
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300. doi: 10.3322/caac.20073. Epub 2010 Jul 7.
5. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ - Surface epithelial tumors of the ovary. *Blaustein's Pathol Female Genital Tract* 2011:679-784
6. Webb PM, Jordan SJ, Epidemiology of epithelial ovarian cancer, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>
7. Cannistra SA Cancer of the ovary *N Engl J Med* 2004 Dec 9;351(24):2519-29.
8. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors *Semin Surg Oncol*. 2000 Jul-Aug;19(1):3-10.
9. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 124 (2014) 1–5
10. Yancik R (1993) Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer*, 1993 Jan 15;71(2 Suppl):517-23.
11. Rice et al.: Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2012 May 15;5(1):13. doi: 10.1186/1757-2215-5-13.
12. Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Gianuzzi X, Hernandez AV. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016 Sep;64:175-6
13. Guleria S, Jensen A, Kjaer SK Risk of borderline ovarian tumors among women with benign ovarian tumors A cohort study/ *Gynecologic Oncology* 148 (2018) 86–90

14. Lin HW, Tu YY, Lin SY, Su WJ, Lin WL, Lin WZ, Wu SC, Lai YL. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. Lancet Oncol. 2011 Sep;12(9):900-4.
15. Rasmussen CB, Faber MT, Jensen A, Høgdall E, Høgdall C, Blaakær J, Kjaer SK. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors. Cancer Causes Control. 2013 Jul;24(7):1459-64
16. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1997 Mar;176(3):572-9.
17. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. Gynecol Oncol 2010;119(1):7–17.
18. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/ familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN. Version 2.2017-December 7, 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Accessed May 4, 2017.
19. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, Garber JE, Goorha S, Gruber SB, Hampel H, Kaklamani V, Kohlmann W, Kurian A, Litton J, Marcom PK, Nussbaum R, Offit K, Pal T, Pasche B, Pilarski R, Reiser G, Shannon KM, Smith JR, Swisher E, Weitzel JN; National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. J Natl Compr Canc Netw. 2010 May;8(5):562-94.
20. Abramowicz JS, Timmerman D, Ovarian mass-differentiating benign from malignant. The value of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) ultrasound rules, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2017), doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.019
21. FDA Safety Communication, The FDA Recommends Against Using Screening Tests for Ovarian Cancer Screening, <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm519413.htm> accessed Oct 17, 2016
22. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(5):500-505.
23. Hacker, N. F., & Rao, A. (2017). Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 41, 71–87

24. Nick, A.M., Coleman, R.L., Ramirez, P.T., and Sood, A.K. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12: 239–245
25. A. du Bois, A. Reuss, E. Pujade-Lauraine, P. Harter, I. Ray-Coquard, Pfisterer. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO), *J. Cancer* 115 (6) (2009 Mar 15) 1234–1244
26. J.F. Leake, J.L. Currie, N.B. Rosenshein, J.D. Woodruff, Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential, *Gynecol. Oncol.* 47 (2) (1992) 150–158.
27. Aubard Y, Poirot C. Presumed ovarian benign tumors and fertility J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec;42(8):794-801
28. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. Fertil Steril. 1996 Oct;66(4):499-507.
29. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, Balogun N, Jacobs I, Menon U, Sasieni P., Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes, *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 18;104(2):114-24. doi: 10.1093/jnci/djr486. Epub 2012 Jan 13.
30. Alkema NG, Wisman GB, van der Zee AG, van Vugt MA, de Jong S. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. *Drug Resist Updat.* 2016; 24:55–69.
31. Dyvia Kriplani et al. Immunohistochemistry: A diagnostic aid in differentiating primary epithelial ovarian tumors and tumors metastatic to the ovary *South Asian J Cancer.* 2013 Oct-Dec; 2(4): 254–258
32. Wirote Netinatsunthorn et al, WT1 gene expression as a prognostic marker in advanced serous epithelial ovarian carcinoma: an immunohistochemical study. *BMC Cancer.* 2006; 6:
33. Xu Y, Liu Y, Zhou R, et al LAPT4B polymorphisms is associated with ovarian cancer susceptibility and its prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:413-9

Articole publicate

1. **R. Chirilă**, A. Croitoru, T. Burcoş. The pleural effusion in ovarian tumors: often a diagnosis challenge. Pneumologia 2016 Vol. 65 – No.2: 97-100,
<https://www.pneumologia.eu/en/pneumologia-vol-65-nr-2>
2. **Roxana Chirilă**, N. Jitea, G. Halcu, T. Burcoş. Malignant Mixed Mullerian Ovarian Carcinoma. Current health sciences journal. 2016, Vol. 42, supplement 2,
<https://www.chsjournal.org/>