

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. DR. CONSTANTINOIU SILVIU MARIAN

Student – doctorand:

DR. DINCĂ ALEXANDRA LIGIA

2020

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

***TRATAMENTUL MULTIMODAL COMPLEX
ÎN CANCERUL DE OVAR
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CONSTANTINOIU SILVIU

Student-doctorand:

DR. DINCĂ ALEXANDRA LIGIA

2020

CUPRINS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Introducere..... | 8 |
| I. PARTEA GENERALĂ..... | 12 |
| 1. Date generale | 12 |
| 1.1. Epidemiologie și factori de risc | 12 |
| 1.2. Screening în neoplasmul ovarian..... | 14 |
| 1.3. Tipuri histo-patologice..... | 17 |
| 2. Diagnostic pozitiv | 20 |
| 2.1. Diagnostic clinic și paraclinic | 20 |
| 2.2. Stadializare intraoperatorie..... | 26 |
| 3. Tratament, prognostic și fertilitate..... | 28 |
| 3.1. Factori predictivi ai citoreducției maxime..... | 28 |
| 3.2. Evoluție și prognostic | 42 |
| 3.3. Prezervarea fertilității în cancerul de ovar..... | 45 |
| II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ..... | 49 |
| 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale..... | 49 |
| 5. Metodologia generală a cercetării..... | 50 |
| 6. Corelații clinico-paraclinice și de tratament la pacientele cu neoplasm ovarian | 52 |
| 6.1. Introducere..... | 52 |
| 6.1.1. Ipoteza de lucru | 54 |
| 6.1.2. Obiective specifice | 55 |
| 6.2. Material și metodă | 55 |
| 6.3. Rezultate | 58 |
| 6.4. Discuții | 78 |
| 6.5. Concluzii..... | 82 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7. Factori de prognostic în cancerul ovarian avansat | 83 |
| 7.1. Introducere..... | 83 |
| 7.1.1. Ipoteza de lucru | 85 |
| 7.1.2. Obiective specifice | 85 |
| 7.2. Material și metodă | 85 |
| 7.3. Rezultate | 87 |
| 7.4. Discuții | 136 |
| 7.5. Concluzii..... | 139 |
| 8. Importanța factorilor de inflamație sistemică la pacientele cu cancer ovarian cu tratament chirurgical per primam | 140 |
| 8.1. Introducere..... | 140 |
| 8.1.1. Ipoteza de lucru | 141 |
| 8.1.2. Obiective specifice | 141 |
| 8.2. Material și metodă | 141 |
| 8.3. Rezultate | 143 |
| 8.4. Discuții | 161 |
| 8.5. Concluzii..... | 166 |
| 9. Concluziile Tezei de doctorat și contribuțiile personale | 167 |
| Bibliografie..... | 173 |

Introducere

Cu toate că subiectul diagnosticării cât mai precoce a cancerului ovarian a fost studiat intens în ultima perioadă de timp, încă nu s-a descoperit o metodă sensibilă și specifică de diagnostic a bolii în stadii incipiente de boală. Prin urmare, cea mai mare majoritate a pacienților sunt diagnosticate în stadii avansate de boală, la care supraviețuirea în primii 5 ani de la diagnosticul pozitiv este de cca 25%. În ciuda acestui lucru, prin îmbunătățirea continuă a managementului terapeutic, supraviețuirea la distanță a acestor bolnave este în ultimul timp constant îmbunătățită.

Cel mai important factor prognostic în cancerul de ovar rămâne intervenția chirurgicală optimală, astfel încât, cu cât rezultatul postoperator se apropie mai mult de reziduu tumoral macroscopic absent, cu atât șansa de supraviețuire a pacienților este mai bună. [1]

Obiectivele generale

Având în vedere faptul că marea majoritate a pacienților se diagnostichează în stadii avansate de boală și că la un moment dat boala devine rezistentă la tratament, cel mai adesea șansa de supraviețuire la 5 ani este scăzută, de sub 45%. Aceste observații, dar și comparațiile cu studii din alte țări, au dus la concluzia că neoplasmul ovarian rămâne totuși o problemă importantă de sănătate publică, chiar dacă în ultimii 30 de ani mortalitatea bolii a scăzut la nivel mondial, acest lucru datorându-se cel mai probabil optimizării tratamentului de specialitate. [1], [2]

Obiectivele generale ce se vor urmări în prezenta teză de doctorat:

- Optimizarea strategiei terapeutice la pacientele cu neoplasm ovarian.
- Corelații clinico-paraclinice și de tratament la pacientele cu neoplasm ovarian.
- Corelarea tipului de intervenție optimal, suboptimal, complex la pacientele cu neoplasm ovarian cu: date clinice, imagistice, de laborator, stadiul de evoluție al bolii, caracteristicile tumorale, tratamentul neoadjuvant.

- Evaluarea impactului tipului de rezecție chirurgicală asupra rezultatelor postoperatorii imediate și la distanță.
- Identificarea factorilor de prognostic în cancerul ovarian avansat.
- Identificarea influenței factorilor inflamatori sistemici asupra evoluției bolii.

Metologia de cercetare

Pentru realizarea lucrării s-au realizat studii retrospective pe diferite loturi de pacienți internate și operate pentru neoplasm ovarian în perioada 2010-2018 în Clinica de Chirurgie Generală și Centrul de Excelență în Chirurgia Esofagiană, cu o urmărire postoperatorie de cel puțin 12 luni, sub îndrumarea Prof. Dr. Constantinoiu Silviu Marian.

După introducerea datelor obținute în urma protocoalelor de studiu în câmpurile bazei de date, acestea au fost prelucrate folosind pachetele de programe SPSS versiunea 23.0 și Excel. Pentru statistica descriptivă s-au calculat media și deviația standard, respectiv medianele și cuartilele pentru variabilele cantitative iar pentru variabilele calitative frecvențe și procente. În comparația datelor cantitative, în funcție de normalitatea datelor au fost folosite Student t-test (pentru două grupuri cu date normal distribuite) și ANOVA (pentru mai mult de două grupuri cu date normal distribuite) și respectiv Mann-Whitney și Kruskal-Wallis (pentru date care nu au distribuție normală). Datele cantitative au fost testate pentru verificarea normalității și a omogenității variantelor cu ajutorul testului Levene. Pentru verificarea existenței corelațiilor între variabilele cantitative s-a calculat coeficientul de corelație Spearman. Pentru datele categoriale (sintetizate ca frecvențe și procente) s-au utilizat testele Fisher exact (date binare) și Pearson Chi-square precum și Likelihood Ratio (dacă 20% din frecvențele așteptate au fost mai mici de 5).

În cazul în care au fost comparate mai mult de două procente, dacă testul de semnificație generală a indicat semnificație, au fost aplicate teste de comparație multiplă (post hoc) pentru determinarea procentelor între care era semnificație statistică: teste Fisher exact corectate Bonferroni.

Pentru investigarea factorilor de risc care au diferențiat grupurile s-a folosit de asemenea și analiza de supraviețuire (teste Log-Rank și Breslow), evenimentul urmărit fiind decesul pacientei. Probabilitatea de eroare mai mică de 5% ($p < 0.05$) a fost considerată prag de semnificație.

În lucrare au fost incluse și reprezentări grafice, astfel: diagrame de pie, de tip bar simple și stratificate pentru date sintetizate ca frecvențe și procente și grafice pentru reprezentarea timpului de supraviețuire pe diverse grupuri (Cum Survival versus Survival Functions).

Capitolele tezei de doctorat

Partea generală cuprinde stadiul actual al cunoașterii. Primul capitol cuprinde date generale despre cancerul ovarian: epidemiologie, factori de risc, tipuri histopatologice. În acest prim capitol se regăsește și un subiect extrem de important în această patologie, și anume screeningul de boală. Prevenția și diagnosticul precoce ar trebui să constituie priorități esențiale în managementul acestei malignități. Cu toate că, în ultimul timp, cercetătorii științifici au căutat metode eficiente de screening în cancerul ovarian, în prezent nu există un consens sau un protocol unanim acceptat de screening la nivel mondial, în ciuda incidenței bolii în stadii avansate majoritare. Al doilea capitol al lucrării științifice s-a axat pe diagnosticul pozitiv și pe stadializarea bolii. La momentul actual, rata de acuratețe a suspiciunii diagnostice de boală, prin investigații imagistice CT/RMN poate ajunge până la 90%. Stadializarea bolii este esențială în managementul acestei boli și poate dicta conduita cazurilor într-un mod individualizat. Ultimul capitol al părții generale reprezintă pionul principal al acestei teze de doctorat. Acest vast capitol a abordat ca temă principală tratamentul cancerului ovarian. Ultimele recomandări de specialitate afirmă faptul că tratamentul chirurgical complex, având ca scop principal eradicarea macroscopică a bolii, reprezintă piatra de temelie a abordării terapeutice și principalul factor prognostic de supraviețuire în evoluția bolii. Nu în ultimul rând, în cadrul acestei lucrări științifice am dorit și abordarea unei probleme extrem de actuale dar și încă controversate, și anume: prezervarea fertilității în neoplasmul ovarian.

Partea specială

6. Corelații clinico-paraclinice și de tratament la pacientele cu neoplasm ovarian

6.1.1 Ipoteza de lucru

- Tratamentul chirurgical optimal este fezabil în stadiile incipiente de boală, după tratamentul neoadjuvant în stadiile de boală avansate, la paciente cu imagistică fără prezența carcinomatozei peritoneale, cu markeri tumorali ușor crescuți, la paciente cu tumori cu agresivitate redusă.
- Tratamentul complex în cancerul de ovar este indicat în scopul obținerii rezecției optimale în stadii avansate de boală, cu imagistică sugestivă pentru invazia locoregională, cu tumori agresive, cu markeri tumorali crescuți semnificativ, în absența tratamentului neoadjuvant.
- Rezultatele postoperatorii imediate și la distanță sunt influențate de tipul de rezecție chirurgicală.

6.1.2 Obiective specifice

- Corelarea tipului de intervenție optimal, suboptimal, complex la pacientele cu cancer de ovar cu: date clinice, imagistice, de laborator, stadiul de evoluție al bolii, caracteristicile tumorale, tratament neoadjuvant și adjuvant.
- Evaluarea impactului tipului de rezecție chirurgicală asupra rezultatelor postoperatorii imediate și la distanță.

6.2 Material și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de paciente cu cancer ovarian tratate chirurgical în perioada 2010-2018 în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană – Centrul de Excelență în Chirurgia Esofagiană, București.

Criterii de includere în lot:

- paciente cu citoreducții pentru tumori maligne de ovar.
- vârsta peste 18 ani.
- paciente investigate imagistic cu tomografie abdomino-pelvină, ecografie abdomino-pelvină, Rx pulmonar, Rx abdominală pe gol.
- paciente cu perioadă de urmărire de cel puțin 12 luni.

Criterii de excludere:

- paciente cu determinări ovariene secundare.
- paciente cu altă patologie malignă asociată.
- paciente pierdute din urmărirea post-terapeutică.

Datele pacientelor au fost colectate din foile de observație, protocoale operatorii, rezultate histo-patologice și citologice, istoric personal oncologic anterior internării. Studiul a inclus un total de 82 de paciente cu vârste cuprinse între 40 și 85 de ani.

Au fost analizați următorii factori clinici: vârsta, statusul reproductiv, prezența durerilor pelvine și a metroragiilor. Dintre afecțiunile asociate au fost analizate următoarele – antecedente chirurgicale ginecologice și obezitatea. Dintre factorii paraclinici au fost analizați CA 125, aspecte imagistice abdomino-pelvine eco/tomografice, aspecte radiografice abdominale pe gol, pulmonare și aspecte colonoscopice. Preoperator au fost analizate: stadializarea bolii conform criteriilor FIGO și rezultatele citologice ale lichidului de ascită sau lichidului pleural sau examenul histopatologic al biopsiei tumorale. Ca factori tumorali au fost analizați tipul histo-patologic, gradul tumoral. Tipurile histo-patologice au fost împărțite în 6 clase conform criteriilor AJCC (American Joint Commission of Cancer).

Dintre factorii terapeutici au fost analizați tratamentul chimioterapic neoadjuvant, tipul de rezecție: complex/optimal/suboptimal, complicații postoperatorii și durata de spitalizare.

Diagnosticul histo-patologic preoperator a fost efectuat prin puncția lichidului de ascită sau biopsia unor formațiuni tumorale abdomino-pelvine conform standardelor histo-patologice clasice pentru stabilirea malignității. Tratamentul preoperator neoadjuvant efectuat la pacientele la care tratamentul chirurgical per primam nu a fost fezabil, a constat în 5-6 cicluri chimioterapice efectuate la o lună interval, iar cei mai frecvenți agenți chimioterapici folosiți au fost pe bază de Taxoli și Săruri de Platină. Examenul extemporaneu intraoperator s-a efectuat la pacientele cu intervenție chirurgicală per primam în condițiile unor blocuri tumorale pelvi-abdominale cu punct

de plecare necunoscut și a constat în recoltarea de material biologic, țesut tumoral sau lichid de ascită care au fost prelucrate conform standardelor în vigoare pentru stabilirea malignității.

Tratamentul chirurgical a avut ca scop citoreducția maximală, conform ultimelor recomandări ale Federației Internaționale de Obstetrică - Ginecologie și ale ultimelor studii și articole publicate în literatura de specialitate. Datele din literatură recomandă standardizarea tratamentului chirurgical în cancerul de ovar, astfel, chirurgia cancerului ovarian poate fi evaluată ca și chirurgie optimală/suboptimală, în funcție de prezența și mărimea macroscopică a rezidului tumoral postoperator. Pentru obținerea acestui deziderat tratamentul chirurgical poate include rezecția organelor de vecinătate invadate tumoral în cadrul rezecțiilor complexe pentru cancerul de ovar. Am considerat intervenția chirurgicală optimală dacă diametrul tumorii reziduale a fost infracentimetrică și suboptimală dacă tumora reziduală a fost > 1 cm. Tratamentul chimioterapic adjuvant s-a bazat pe rezultatele histo-patologice obținute postoperator și a fost efectuat conform standardelor oncologice pentru neoplasmul ovarian.

Pacientele au fost monitorizate prin controale clinico-paraclinice la intervale de timp standardizate pentru depistarea recidivei tumorale, aprecierea intervalul liber de boală și aplicarea tratamentelor necesare pentru recidiva de boală.

6.3 Rezultate

Pacientele din lot au fost supuse intervenției chirurgicale: 37 de paciente din 82 au beneficiat de intervenții chirurgicale optimale - eradicare macroscopică a bolii în stadiile incipiente și intervenții complexe pentru stadiile avansate (anume: limfadenectomie pelvină și lomboaortică, peritonectomii, rezecții de tub digestiv, exenterații). Din totalul de 82 de paciente, ponderea cea mai importantă au avut-o pacientele cu vârste cuprinse între 60 -70 de ani, urmate de cele peste 70 de ani și 50-60 de ani, ultimele 2 categorii fără diferență statistică apreciabilă. La momentul diagnosticului, 76 din 82 de paciente se aflau în menopauza. Markerul tumoral CA 125 este considerat specific pentru patologia ovariană. Acesta poate fi ușor crescut și în patologiile benigne ovariene, de exemplu în endometriomul ovarian însă valori semnificativ crescute sunt asociate de cele mai multe ori cu neoplazia (valori CA 125 mai ales peste 500 U/mL). Am considerat pentru corelarea statistică: 0=CA125 normal; 1=CA125<100; 2=CA125 între 100-1000; 3=CA125>1000. Se obține o asociere semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește valoarea crescută a **CA125** care se corelează cu tipul de rezecție suboptimală. (**p_value=0.011197 test**

Likelihood Ratio), și a aspectului imagistic de tumoră pelvină cu tipul de intervenție optimală (**p_value=0.028455 testLikelihoodRatio**). (Tabel1)

Aspectul imagistic eco-tomografic a relevat: tumoră pelvină la 47 paciente, 13 cu imagini sugestive pentru carcinomatoză peritoneală și doar 2 aveau descrise prezența amândurora. De menționat este faptul că cea mai mare parte a pacientelor cu tumoră pelvină aveau descriere de formațiune tumorală abdomino-pelvină voluminoasă/gigantă, cu punct de plecare posibil ovarian sau necunoscut, iar la cele cu carcinomatoză peritoneală au fost descriși noduli peritoneali carcinomatoși difuzi, lichid de ascită, fără vizualizarea vreunei formațiuni tumorale abdomino-pelvine, ce ar fi putut sugera etiologia carcinomatozei. **Se obține o asociere semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește aspectul imagistic de carcinomatoză ce se corelează cu tipul de rezecție suboptimală (p_value=0.016005testPearsonChi-Square) (Tabel1)**

Toate pacientele au efectuat de rutină, preoperator, radiografie pulmonară. Această investigație radiologică a avut 2 obiective, și anume: bilanțul preanestezieic și de stadializare a bolii - 3 paciente cu imagini radiologice sugestive pentru determinare secundară neoplazică au putut fi încadrate în stadiul IV de boală .

Din lotul întreg de 82 de paciente incluse în studiu, majoritatea au fost reprezentate de stadii avansate de boală, adică stadii III și IV, însumând 65 de paciente. Dintre acestea, 39 au fost diagnosticate cu stadiul IIIA de boală. **Se obține o asociere semnificativă statistic în ceea ce privește stadiile incipiente de boală I și II cu tipul de rezecție optimală și stadiile avansate de boală III și IV cu tipul de rezecție suboptimală. (p value = 0,000019 test Likelihood Ratio) (Tabel1)**

Cel mai frecvent tip histopatologic în cancerul ovarian a fost cancerul epitelial seros - 47 de paciente, Tipurile mucinos și nediferențiat au avut un număr aproximativ egal de cazuri, 10 respectiv 10. **Tipul histopatologic seros s-a asociat cu tipul de rezecție suboptimală (75%).(p_value=0.050213testLikelihoodRatio).**

Cea mai mare parte a pacientelor - 43 de paciente prezentau tumori slab diferențiate, care se asociază cu o agresivitate tumorală crescută și cu un prognostic slab în privința răspunsului la tratament și a supraviețuirii. **Tumorile slab diferențiate s-au asociat cu tipul de intervenție**

optimală.(91,3%) (p_value=0.019507testLikelihoodRatio), aspect ce poate fi secundar numărului mic de tumori bine diferențiate în întreg lotul. (Tabel1)

Mortalitatea postoperatorie a fost de 0%, iar morbiditatea a fost de 19,51%. – 16 paciente din lotul întreg au prezentat complicații postoperatorii precoce – 13 au avut complicații de plagă (cel mai frecvent serom de plagă postoperatorie) – ce nu s-a corelat cu tipul de citoreducție. Tratament adjuvant chimioterapic după citoreducție au efectuat 59 de paciente din cele 61 aflate în stadiul avansat de boală, conform recomandărilor ghidurilor ESMO pentru cancerul de ovar.

12 paciente au prezentat în timpul intervalului de urmărire recidivă de boală. Toate aceste paciente au beneficiat de intervenție chirurgicală - evacuare ascită, tumorectomii reducționale. De menționat este faptul că toate pacientele care au avut recidivă de boală au fost inițial diagnosticate cu stadii avansate de boală III și IV FIGO. Media intervalului liber de boală calculat din sublotul de paciente care au prezentat recidivă de boală a fost de 24 de luni. **S-a obținut o asocieră semnificativă pentru pacientele cu recidivă între tipul intervenției optimale (5.4%) și tipul suboptimal. (22.2%).((p_value=0.032035 Test Pearson Chi-Square)(Tabel 1)**

Tabel.1 Analiza statistică univariată a tipului de citoreducție cu diferite caracteristici clinico paraclinice, tumorale și de tratament.

| | Tipul intervenției | | P_value (test) |
|---------------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------------------|
| | O (N=37 – 45.1%) | S (N=45 – 54.9%) | |
| Vârsta | 62.73± 8.9369 | 62.24±11.6836 | 0.836118 (Independent Samples Test) |
| Antecedente chir ginecol=Da | 7/37 (18.9%) | 6/44 (13.6%) | 0.518804 (Pearson Chi-Square) |
| Obezitate=Da | 1/37 (2.7%) | 3/44 (6.8%) | 0.621313 (Fisher's Exact Test) |
| Ca125 | | | 0.011197 (Likelihood Ratio) |
| 0 | 32/36 (88.9%) | 29/43 (67.4%) | |
| 1 | 3/36 (8.3%) | 4/43 (9.3%) | |
| 2 | 0/36 (0.0%) | 8/43 (18.6%) | |
| 3 | 1/36 (2.8%) | 2/43 (4.7%) | |
| Aspect imagistic Carcinomatoză | 3/24 (12.5%) | 12/28 (42.9%) | 0.016005 (Pearson Chi-Square) |
| Imag –T pelvină | | | 0.053949 |

| | | | |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| | 21/24 (87.5%) | 18/28 (64.3%) | (Pearson Chi-Square) |
| Rx pulm N/ det sec=DA | 0/37 (0.0%) | 3/45 (6.7%) | 0.247967 (Fisher's Exact Test) |
| Stadiul bolii (FIGO) | | | 0.000019 (Likelihood Ratio) |
| I | 10/37 (27.0%) | 0/45 (0.0%) | |
| II | 6/37 (16.2%) | 1/45 (2.2%) | |
| IIIA | 13/37 (35.1%) | 26/45 (57.8%) | |
| IIIB | 2/37 (5.4%) | 2/45 (4.4%) | |
| IIIC | 3/37 (8.1%) | 2/45 (4.4%) | |
| IV | 3/37 (8.1%) | 14/45 (31.1%) | |
| Tratament preop (CxT)=Da | 8/37 (21.6%) | 13/44 (29.5%) | 0.417581 (Pearson Chi-Square) |
| Tipul HP | | | 0.050213 (Likelihood Ratio) |
| celule clare | 0/34 (0.0%) | 1/40 (2.5%) | |
| endometrioid | 1/34 (2.9%) | 1/40 (2.5%) | |
| granuloasă | 3/34 (8.8%) | 0/40 (0.0%) | |
| mucinos | 8/34 (23.5%) | 3/40 (7.5%) | |
| nediferențiat | 5/34 (14.7%) | 5/40 (12.5%) | |
| seros | 17/34 (50.0%) | 30/40 (75.0%) | |
| Grading | | | 0.019507 (Likelihood Ratio) |
| 1 | 0/23 (0.0%) | 6/33 (18.2%) | |
| 2 | 2/23 (8.7%) | 5/33 (15.2%) | |
| 3 | 21/23 (91.3%) | 22/33 (66.7%) | |
| Op complexa=Da | 9/37 (24.3%) | 10/45 (22.2%) | 0.822366 (Pearson Chi-Square) |
| Compl post op precoce=Da | 9/37 (24.3%) | 12/45 (26.7%) | 0.808921 (Pearson Chi-Square) |
| Interval liber de boală | 22.0 [4.0, -] (N=3) | 23.5 [12.0, 39.0] (N=10) | 1.000000 (Mann-Whitney U) |
| Recidivă=Da | 2/37 (5.4%) | 10/45 (22.2%) | 0.032035 (Pearson Chi-Square) |

Analiza de supraviețuire

Comparând supraviețuirea în funcție de diferite caracteristici am constatat o **supraviețuire mai redusă asociată semnificativ statistic cu stadiile avansate (p_value= 0.005560 (Log Rank (Mantel-Cox test)), citoreducția suboptimală (p_value= 0.000803 (Log Rank (Mantel-Cox test)), tipul histopatologic seros (p_value=0.011524 (Log Rank (Mantel-Cox test), lipsa tratamentului postoperator (p_value=0.000039 (Log Rank (Mantel-Cox test), prezența complicațiilor postoperatorii (p_value=0.000550 (Log Rank (Mantel-Cox test))(Tabel 2)**

Tabel.2 Analiza statistică de supraviețuire cu diferite caracteristici clinico-paraclinice, tumorale și de tratament.

| | decedați | P_value |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dureri pelvine Da Nu | 33/74 6/8 | 0.067264 (Log Rank (Mantel-Cox test) 0.108053 (Breslow (Generalized Wilcoxon test) |
| Aspect imagistic Carcinomatoză T pelvină T pelvină, carcinomatoză | 8/13 14/37 2/2 | 0.054378 (Log Rank (Mantel-Cox test) 0.185794 (Breslow (Generalized Wilcoxon test) |
| Stadiul FIGO I II IIIA IIIB IIIC IV | 2/10 1/7 19/39 3/4 3/5 11/17 | 0.005560 (Log Rank (Mantel-Cox test) 0.007230 (Breslow (Generalized Wilcoxon test) |
| Citoreducția Optimală Suboptimală | 10/37 29/45 | 0.000803 (Log Rank (Mantel-Cox test) 0.002536 (Breslow (Generalized Wilcoxon test) |
| Tipul histopatologic Celule clare Endometrioid Granuloasă Mucinos Nediferențiat Seros | 1/1 1/2 0/3 2/11 5/10 25/47 | 0.011524 (Log Rank (Mantel-Cox test) 0.021538 (Breslow (Generalized Wilcoxon test) |
| Tratament postoperator Da Nu | 35/75 2/2 | 0.000039 (Log Rank (Mantel-Cox test) 0.000058 (Breslow (Generalized Wilcoxon test) |
| Complicații postoperatorii Da Nu | 1/1 38/81 | 0.000550 (Log Rank (Mantel-Cox test) 0.000600 (Breslow (Generalized Wilcoxon test) |

Comparând supraviețuirea la pacientele care au efectuat chimioterapie adjuvantă cu cele fără tratament postoperator, s-au calculat șansa/riscul de obținere a decesului în cazul efectuării

tratamentului adjuvant - HR=0.051, 95%CI=(0.13, 0.61), (**p value = 0.000461**) (Tabel 3)(Fig.1)

- Tratamentul postoperator chimioterapic este factor de protecție.

Comparând supraviețuirea la pacientele care nu au **prezentat complicații postoperatorii** cu cele care au **prezentat complicații postoperatorii**, s-au calculat șansa/riscul de obținere a decesului în cazul prezenței **complicațiilor postoperatorii** -HR=51.899, 95%CI=(5.132, 524.859) (**p value = 0.000822**) (Tabel 3) - **prezența complicațiilor postoperatorii este factor de risc.**

Comparând supraviețuirea la pacientelele cu citoreducții suboptimale cu cele cu citoreducții optimale, s-au calculat șansa/riscul de obținere a decesului - HR= 0.228, 95%CI=(0.13, 0.61), (**p_value=0.001339**). (Tabel3)(Fig.2) - **Citoreducția Optimală este factor de protecție.**

Tabel.3 Regresie multivariată Cox – HR pentru criteriile cu semnificație statistică la analiza univariată.

| | B | SE | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI for Exp(B) | |
|----------------------------|--------|-------|--------|----|-----------------|--------|---------------------|---------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Tratament postoperator | -2.971 | .848 | 12.265 | 1 | 0.000461 | 0.051 | 0.010 | 0.270 |
| Complicații postoperatorii | 3.949 | 1.181 | 11.191 | 1 | 0.000822 | 51.899 | 5.132 | 524.859 |
| Optimal/suboptimal | -1.245 | .388 | 10.287 | 1 | 0.001339 | 0.287 | 0.135 | 0.616 |

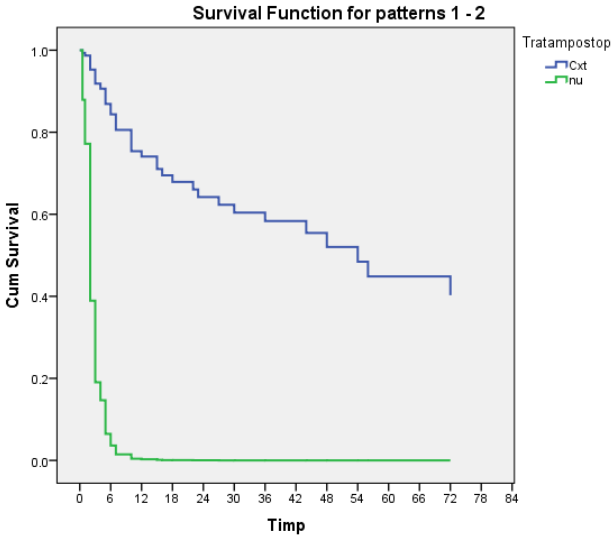


Fig 1 Curba de supraviețuire Cox în funcție de tipul de efectuare a tratamentului adjuvant pentru pacientele cu tip de citoreducție și complicații postoperatorii similare.

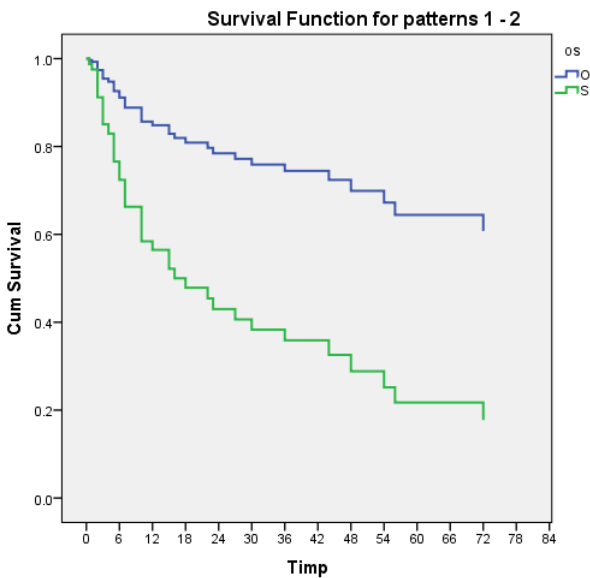


Fig.2. Curba de supraviețuire Cox în funcție de tipul de citoreducție pentru pacientele cu factori de tratament postoperator și complicații postoperatorii similare.

6.4 Discuții:

Tratamentul primar al cancerului ovarian epitelial trebuie sa fie chirurgical: Stadializare intraoperatorie și Eradicare Chirurgicală („Staging and Debulking”), urmate de tratament adjuvant chimioterapic cu follow-up corespunzător.[2]. Intervenția chirurgicală optimală este considerată

dacă diametrul tumorii reziduale este < de 1 cm și suboptimală dacă este > de 1cm. [1]

Unii autori au subliniat că uneori aspectul tomografic este mai util pentru a identifica nonrezecabilitatea decât a prezice citoreducția suboptimală.[3] **În studiul nostru aspectul tomografic de carcinoză s-a asociat cu tipul de citoreducție suboptimală.**

Sistemul de stadializare FIGO este inadecvat pentru evaluarea detaliată a gradului de diseminare peritoneală a carcinozei.[4] **In studiul nostru corelația citoreducției suboptimale cu stadiile avansate de boală III și IV a arătat semnificație statistică.**[5]

În studiul nostru am arătat că valoarea crescută a markerului CA125 poate fi factor de predicție pentru o rezecție suboptimală spre deosebire de alte studii care au subliniat că performanța predictivă a valorilor plasmaticice ale CA 125 și a criteriilor de imagistică radiografică nu au demonstrat o precizie suficientă pentru a obține o aplicabilitate largă.[6,7,8,9]

Chimioterapia neoadjuvantă rămâne cea mai bună opțiune pentru pacientele care nu sunt candidate la tratamentul chirurgical per primam.[10]

La pacientele din lot am constatat ca citoreducția optimală este factor de prognostic independent așa cum au observat și alți autori care au subliniat că citoreducția optimală și statusul de performanță par a fi factorii determinanți primordiali ai supraviețuirii la pacientele cu cancer de ovar. [11]

7. Factori de prognostic în cancerul ovarian avansat

7.1.1 Ipoteza de lucru

Supraviețuirea la distanță este influențată de caracteristicile pacientelor: vârsta, starea biologică a pacientei – statusul nulipară/multipară, statusul reproductiv (menopauza) și antecedentele chirurgicale ginecologice, hipertensiune arterială, obezitate, diabet zaharat, de tipul de tratament aplicat - tratamentul neoadjuvant, tipul de rezecție chirurgicală optimal/suboptimal, tratamentul adjuvant, prezența complicațiilor postoperatorii, de caracteristicile tumorale: stadiul bolii FIGO, tipul histopatologic, gradingul tumoral.

7.1.2 Obiective specifice

- Identificarea factorilor de risc pentru supraviețuirea la distanță la pacientele cu carcinom ovarian în stadii de boală avansate incluse în lotul de studiu.

7.2 Material și metodă

În studiu au fost incluse paciente tratate de cancer de ovar în stadii III și IV de boală în perioada 1.01.2010 – 01.11.2018 în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană București.

Datele pacientelor au fost colectate din foile de observație, protocoale operatorii, rezultate histo-patologice și citologice, istoric personal oncologic anterior internării. Studiul a inclus un total de 65 de paciente cu vârste cuprinse între 40 și 85 ani. Ca factori prognostici ai cancerului ovarian avansat au fost analizați factori clinico-paraclinici, tumorali și terapeutici.

Au fost analizați următorii factori clinici de prognostic: vârsta, statusul de nulipară/multipară, statusul reproductiv, prezența durerilor pelvine, a metroragiilor, a distensiei abdominale.

Dintre afecțiunile asociate au fost analizate următoarele: antecedente chirurgicale ginecologice, hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate.

Dintre factorii paraclinici au fost analizați CA 125, aspecte imagistice abdomino-pelvine eco/tomografice, aspecte radiografice abdominale pe gol, colonoscopice.

Preoperator au fost analizate: stadializarea bolii FIGO și rezultatele histo-patologice/citologice.

Ca factori tumorali au fost analizați tipul histo-patologic, gradul tumoral și prezența recidivei tumorale.

Dintre factorii terapeutici au fost analizați tratamentul neoadjuvant, tipul de rezecție: optimal/suboptimal, tipul de rezecție complexă/nu, complicații postoperatorii și tratament chimioterapic postoperator.

Intervenția chirurgicală optimală este considerată dacă diametrul tumorii reziduale este infracentrimetrică și suboptimală dacă este > de 1 cm.

Stadiile clinice de boală au fost împărțite în 4 stadii conform criteriilor FIGO 2014.

Tipurile histo-patologice au fost împărțite în 6 clase conform criteriilor AJCC (American Joint Commission of Cancer).

Diagnosticul histo-patologic preoperator a fost efectuat prin puncția lichidului de ascită sau biopsie a unor formațiuni tumorale abdomino-pelvine conform standardelor histo-patologice clasice pentru stabilirea malignității.

Tratamentul preoperator neoadjuvant efectuat la pacientele la care tratamentul chirurgical per primam nu a fost fezabil, a constat în 5-6 cicluri chimioterapice efectuate la 1 lună distanță, iar cei mai frecvenți agenți chimioterapici folosiți au fost pe baza de Taxoli și Săruri de Platină. Tratamentul chirurgical a avut ca scop citoreducția maximală, conform ultimelor recomandări a Federației Internaționale a Obstetricienilor și Ginecologilor și a ultimelor studii și articole publicate în literatura de specialitate. Datele din literatură recomandă standardizarea tratamentului chirurgical în cancerul de ovar, astfel, chirurgia cancerului ovarian poate fi evaluată ca și chirurgie optimală/suboptimală în funcție de prezența și mărimea macroscopică a rezidului tumoral postoperatoriu. Pentru obținerea acestui deziderat tratamentul chirurgical poate include rezecția organelor de vecinătate invadate tumoral în cadrul rezecțiilor complexe pentru cancerul de ovar. Tratamentul chimioterapic adjuvant a fost efectuat conform standardelor oncologice pentru neoplasmul ovarian.

7.3 Rezultate

La încheierea perioadei de studiu (01.11.2019), 36 de paciente (55.38 %) erau decedate. Supraviețuirea medie a fost de 58.7 luni și supraviețuirea la 5 ani a fost de 46.15%.

Vârsta medie a fost de 62.477, cu limite între 40 și 85 ani. Nu s-a constatat o diferență semnificativ statistică pentru supraviețuire în ceea ce privește implicarea vârstei pacientelor în supraviețuirea globală. Nici ceilalți factori epidemiologici analizați: statusul de paritate (p_value= 0.247, Log Rank (Mantel-Cox), statusul reproductiv (p_value= 0.450, Log Rank (Mantel-Cox), antecedentele chirurgicale ginecologice (p_value= 0.083, Log Rank (Mantel-Cox), bolile asociate HTA (p_value= 0.937, Log Rank (Mantel-Cox), DZ (p_value= 0.290, Log Rank (Mantel-Cox), obezitatea (p_value= 0.959, Log Rank (Mantel-Cox) nu s-au dovedit a fi factori asociați supraviețuirii globale. (Tabel 4)

Din cele 58 de paciente cu dureri pelvine prezente ca acuze la momentul diagnosticului pozitiv, 30 au decedat, iar pentru 28 (48.3%) nu s-a înregistrat decesul până la data de 01.11.2019, iar din cele 7 paciente ce nu au prezentat dureri pelvine la internare 6 au decedat și

una a fost supraviețuitoare până la data încheierii studiului. Comparând supraviețuirea pe cele 2 loturi se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.033744$, Log Rank (Mantel-Cox)).

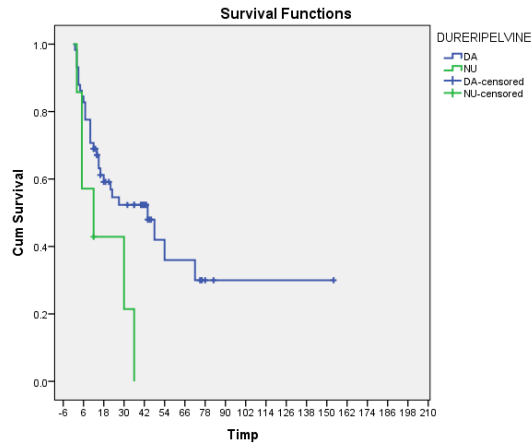


Fig.3 Curbele de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de prezența durerilor pelvine

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu dureri pelvine la internare este de 36%, în timp ce la pacientele fără dureri pelvine supraviețuirea la 5 ani este de 0%.(fig.3) (Tabel 4)

Celelalte simptome prezentate de pacientele din lot la momentul diagnosticului – metroragiile ($p_value= 0.714$, Log Rank (Mantel-Cox), distensia abdominală ($p_value= 0.398$, Log Rank (Mantel-Cox)) nu au determinat diferențe semnificativ statistice între curbele de supraviețuire. (Tabel 4)

Pentru valorile markerului CA125 am considerat pentru corelarea statistică: 0=CA125 nedeterminat; 1=CA125<100; 2=CA125 între 100-1000 și 3=CA125>1000. Comparând supraviețuirea pe cele 4 loturi nu se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.679$, Log Rank (Mantel-Cox)). (Tabel 4)

Aspectele imagistice analizate eco/tomografia pelvină cu aspect de carcinoză, tumoră pelvină sau ambele ($p_value= 0.250$, Log Rank (Mantel-Cox)), aspectul normal sau patologic al radiografiei pulmonare ($p_value= 0.804$, Log Rank (Mantel-Cox)), al radiografiei abdominale simple ($p_value= 0.782$, Log Rank (Mantel-Cox)) sau al colonoscopiei ($p_value= 0.223$, Log Rank (Mantel-Cox)) nu s-au dovedit a fi factori asociați supraviețuirii globale.(Tabel 4)

Din cele 39 paciente cu stadiul IIIA de boală incluse în lotul de studiu, 19 au decedat, iar pentru 20 (51.3%) nu s-a înregistrat decesul până la data de 01.11.2019; din cele 4 paciente cu stadiul IIIB de boală incluse în lotul de studiu 3 au decedat, iar pentru 1 nu s-a înregistrat decesul; din cele 5 paciente cu stadiul IIIC de boală incluse în lotul de studiu 3 au decedat, iar

pentru 2 nu s-a înregistrat decesul. Din cele 17 paciente stadiul IV de boală incluse în lotul de studiu 11 au decedat, iar pentru 6 (35.3%) nu s-a înregistrat decesul. Comparând supraviețuirea pe cele 4 loturi se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value=0.026791$, Breslow (Generalized Wilcoxon)). **Am întâlnit diferențe semnificative între stadiile IIIA și IIIB ($p_value=0.007595$), și între stadiile IIIB și IIIC ($p_value=0.022090$).**

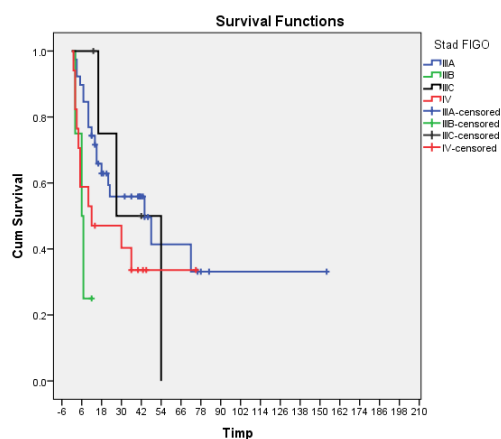


Fig.4 Curbele de supraviețuire testul Kaplan Meier în funcție de stadiul bolii FIGO

Supraviețuirea la 5 ani a pacientelor cu stadiul IIIA FIGO este 41.4%, pentru pacientele cu stadiul IIIB FIGO este 0%, pentru pacientele cu stadiul IIIC FIGO este 0%, iar pentru pacientele cu stadiul IV FIGO este 33.6%. (fig.4) (Tabel 4)

Comparând supraviețuirea pe cele 2 loturi de paciente, cele cu diagnostic preoperator de cancer ovarian efectuat prin analiză citologică a lichidului de ascită obținut prin paracenteză și cele cu diagnosticul preoperator de cancer ovarian obținut prin examen histopatologic al biopsiei peritoneale sau omentale în cursul laparotomiei exploratorii nu se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value=0.271$, Log Rank (Mantel-Cox)). (Tabel 4)

Din cele 19 paciente cu tratament chimioterapic neoadjuvant incluse în lotul de studiu, 11 au decedat, iar pentru 8 (42.1%) nu s-a înregistrat decesul până la data de 01.11.2019. Pentru cele 45 paciente cu rezecție chirurgicală inițială din lot, 24 au decedat iar pentru 21 (46.7%) nu s-a înregistrat decesul până la data încheierii studiului. Comparând supraviețuirea pe cele 2 loturi nu se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value=0.625$, Log Rank (Mantel-Cox)).(Tabel 4)

Din cele 21 paciente cu rezecții optimale incluse în lotul de studiu, 7 au decedat, iar pentru 14 (66.7%) nu s-a înregistrat decesul până la data de 01.11.2019, iar din cele 44 paciente

cu rezecții suboptimale din lot, la 29 s-a declarat decesul, iar la 15 (34.1%) paciente nu s-a înregistrat decesul până la data încheierii studiului. Comparând supraviețuirea pe cele 2 loturi se obține diferența semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.035554$, Log Rank (Mantel-Cox)).

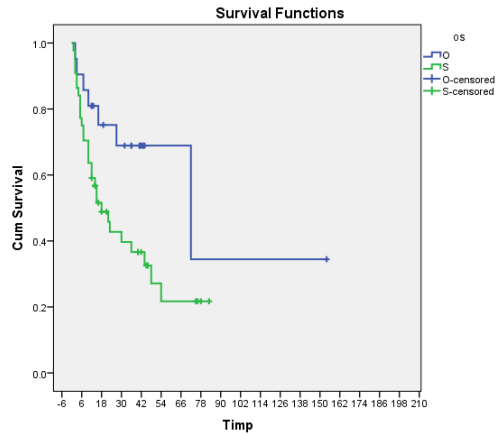


Fig.5 Curbele de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de tipul de citoreducție

Supraviețuirea la 5 ani a pacientelor cu citoreducție optimală este de 68.9%, iar pentru pacientele cu citoreducție suboptimală este de 21.7%.(fig.5) (Tabel 4)

Comparând supraviețuirea celor 2 loturi de paciente cele cu rezecții complexe și cele la care nu s-au practicat rezecții complexe nu se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.772$, Log Rank (Mantel-Cox)).(Tabel 4)

Din cele 64 paciente fără complicații postoperatorii incluse în lotul de studiu, 35 au decedat, iar pentru 29 (45.3%) nu s-a decesul până la data de 01.11.2019. Pentru o pacientă cu complicații postoperatorii din lot s-a înregistrat decesul până la data încheierii studiului. Comparând supraviețuirea pe cele 2 loturi se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.000685$, Log Rank (Mantel-Cox)).

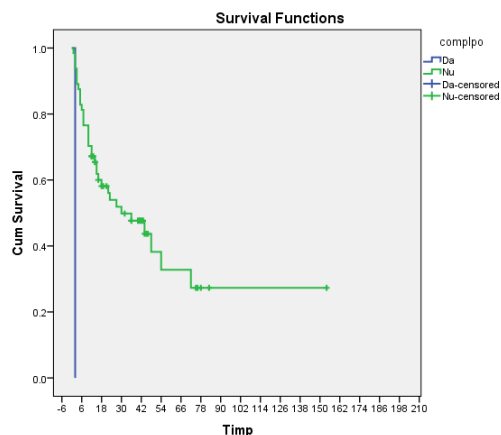


Fig.6 Curbele de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de prezența complicațiilor postoperatorii.

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților fără complicații postoperatorii este de 32.8%, iar pentru paciențele cu complicații postoperatorii este de 0%.(fig.6) (Tabel 4)

O pacientă cu carcinom cu celule clare inclusă în lotul de studiu a decedat, la fel ca și pacientă cu carcinom endometrioid; la pacienta cu tumoră de granuloasă nu am înregistrat decesul, iar pentru 5 paciente cu carcinoame mucinoase nu s-a înregistrat decesul până la data de 01.11.2019. Pentru cele 9 paciente cu carcinoame nediferențiate din lot, 5 au decedat, iar din cele 41 paciente cu carcinoame seroase, la 17 dintre ele nu s-a înregistrat decesul până la data încheierii studiului. Comparând supraviețuirea pe cele 5 loturi se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.014835$, Log Rank (Mantel-Cox)).

Am întâlnit diferențe semnificative între supraviețuirea pacienților cu carcinoame cu celule clare și cele cu tumori mucinoase ($p_value=0.025347$), între paciențele cu carcinoame cu celule clare și cele cu carcinoame seroase ($p_value=0.003063$), între tipul endometrioid și cel mucinos ($p_value=0.025347$), între tipurile mucinoase și seroase ($p_value=0.046266$)

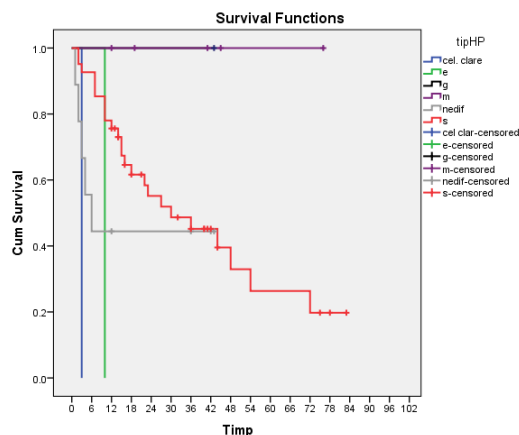


Fig.7 Curbele de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de tipul histopatologic

Analiza de supraviețuire arată curbe de supraviețuire diferite în sensul că **tipul de carcinom mucinos a condus la cea mai bună rată de supraviețuire: 100% la 36 de luni, cu maxim de 45% la 5 ani**, în timp ce **carcinomul cu celule clare și cel endometroid au înregistrat cea mai redusă supraviețuire 0% la 5ani**. Curbe intermediare am observat la tumorile nediferențiate cu o rată de supraviețuire la 5 ani de maxim 43%, iar în cazul tumorilor seroase de 26.4%.(fig.7) (Tabel 4)

Comparând supraviețuirea pe cele 3 loturi de paciente cu tumori bine diferențiate G1, mediu diferențiate G2 și slab diferențiate G3 nu se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.963$, Log Rank (Mantel-Cox)). (Tabel 4)

Din cele 59 paciente cu chimioterapie adjuvantă pentru cancerul de ovar incluse în lotul de studiu, 32 au decedat, iar pentru 27 (45.8%) nu s-a înregistrat decesul până la data de 01.11.2019. Pentru cele 2 paciente fără chimioterapie adjuvantă din lot, la toate s-a înregistrat decesul până la data încheierii studiului. Comparând supraviețuirea pe cele 2 loturi se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value= 0.000083$, Log Rank (Mantel-Cox)).

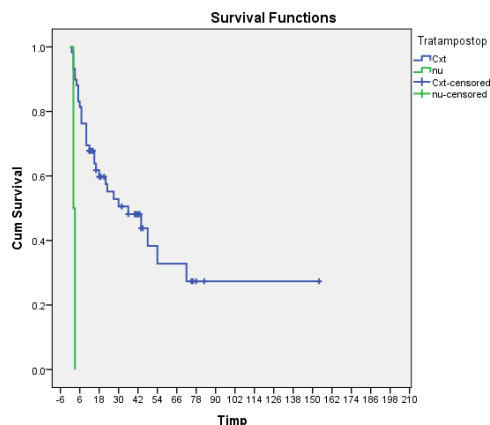


Fig.8 Curbele de supraviețuire Kaplan Meier în funcție de efectuarea tratamentului chimioterapic postoperator.

Supraviețuirea la 5 ani a pacientelor cu chimioterapie adjuvantă este de 32.8%, iar pentru pacientele fără chimioterapie adjuvantă este de 0%.(fig.8) (Tabel 4)

Comparând supraviețuirea pe cele 2 loturi de paciente, cele care au prezentat recidivă tumorală și cele fără recidivă în perioada de urmărire, nu se obține diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p_value = 0.945$, Log Rank (Mantel-Cox)). (Tabel 4)

Comparând supraviețuirea la pacientele ce nu au prezentat complicații postoperatorii cu cele care au prezentat complicații postoperatorii, s-au calculat șansele/riscul de obținere a decesului în cazul prezenței complicațiilor postoperatorii - $HR = 53.751$, $95\%CI = (4.672, 618.365)$ ($p_value = 0.001389$) (Tabel 4) - **Prezența complicațiilor postoperatorii este factor de risc independent.**

Comparând supraviețuirea la pacientele cu citoreducții suboptimale cu cele cu citoreducții optimale, s-au calculat șansele/riscul de obținere a decesului - $HR = 0.346$, $95\%CI = (0.140, 0.853)$, ($p_value = 0.021219$). (Tabel 4) - **Citoreducția Optimală este factor de protecție independent.**

Comparând supraviețuirea la pacientele care au efectuat chimioterapie adjuvantă cu cele fără tratament postoperator, s-au calculat șansele/riscul de obținere a decesului în cazul efectuării tratamentului adjuvant - $HR = 0.046$, $95\%CI = (0.008, 0.261)$, ($p_value = 0.000492$) (Tabel 4) - **Tratamentul postoperator chimioterapic este factor de protecție independent.**

Tabel 4. Analiza de supraviețuire a factorilor de prognostic.

| Prognostic factor | dece dați | Mean – Estimate | Median – Estimate | Five-year survival rate (%) | Univariate | Multivariate | |
|----------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------|---------|
| | | | | | p_value | HR (95% CI) | p_value |
| Vârsta | 36/65 | | | | 0.801 | | |
| Paritate: Nulipară Multipara | 23/31 3/8 | 97.625 29.743 | - 15.000 | 62.5% 19.7% | 0.247 | | |
| Menopauză: Da Nu | 34/59 2/6 | 57.762 33.000 | 27.000 36.000 | 32.1% Max 42 | 0.450 | | |
| Antecedente chirurgicale ginecologice; Da nu | 3/11 32/53 | 56.455 48.963 | - 27.000 | 72.7% 25.1% | 0.083 | | |
| HTA: Da nu | 19/34 17/31 | 40.527 60.095 | 30.000 27.000 | 34.4% 30.2% | 0.937 | | |
| DZ: Da nu | 4/6 32/59 | 19.333 60.565 | 12.000 36.000 | Max 40 33.4% | 0.290 | | |
| Obezitate: Da nu | 2/4 34/60 | 24.250 57.782 | 30.000 27.000 | - 31.8% | 0.959 | | |
| Dureri pelvine: Da Nu= Ref | 30/58 6/7 | 63.475 17.571 | 44.000 12.000 | 36.0% - | 0.033744 | - | - |
| Metrorații: Da nu | 3/7 33/58 | 26.643 57.849 | - 30.000 | Max 41 31.6% | 0.714 | | |
| Distensia abdominală: Da Nu | 6/9 30/56 | 23.000 61.112 | 18.000 36.000 | Max 45 34.0% | 0.398 | | |
| CA125: 0 1 2 | 26/47 3/5 4/8 | 54.292 34.000 48.250 | 27.000 48.000 54.000 | 34.6% 0.0% 46.9% | 0.679 | | |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------|-------|--------|--------|--------|----------------|-----------------|----------------|
| 3 | 2/3 | 20.333 | 15.000 | Max 36 | | | |
| Aspect imagistic Carcinomatoz ă=Ref | 8/13 | 28.031 | 15.000 | 24.6% | | - | - |
| T pelvină | 12/2 | 68.343 | 48.000 | 41.6% | 0.250 | | |
| Tpelvină, carcinomatoză | 2/2 | 16.000 | 10.000 | - | | | |
| Determinări secundare pulmonare: | 2/3 | 29.333 | 10.000 | 33.3% | 0.804 | | |
| Da | 34/62 | 56.941 | 30.000 | 30.8% | | | |
| Nu | | | | | | | |
| Imagini hidroaerice: | 2/3 | 53.667 | 5.000 | 33.3% | 0.782 | | |
| Da | 1/2 | 8.500 | 3.000 | - | | | |
| Nu | | | | | | | |
| Colonoscopie aN: | 2/6 | 19.143 | 12.000 | Max 41 | 0.223 | | |
| Da | 5/7 | 33.125 | - | Max 45 | | | |
| Nu | | | | | | | |
| Stadiul FIGO: | | | | | | - | - |
| IIIA | 19/39 | 68.804 | 44.000 | 41.45% | | | |
| IIIB | 3/4 | 6.750 | 6.000 | - | 0.02679 | | |
| IIIC | 3/5 | 37.750 | 27.000 | 0.0% | 1 | | |
| IV | 11/17 | 32.235 | 12.000 | 33.6% | | | |
| Ex HP preop: | | | | | | | |
| Citologic | 7/12 | 24.250 | 14.000 | Max 46 | 0.271 | | |
| Biopsie tumorală | 7/9 | 14.259 | 5.000 | Max 36 | | | |
| Trat neoadjuvant: | 11/19 | 68.598 | 22.000 | 40.2% | 0.625 | | |
| Da | 24/45 | 41.345 | 44.000 | 33.0% | | | |
| Nu | | | | | | | |
| Citoreducția Optimală Suboptimală= Ref | 7/21 | 81.528 | 72.000 | 68.9% | 0.03555 | 0.346(0. | 0.02121 |
| | 29/44 | 32.742 | 18.000 | 21.7% | 4 | 140, | 9 |
| | | | | | | 0.853) | |
| Op complex: | | | | | | | |
| Da | 10/17 | 34.545 | 36.000 | 21.2% | 0.772 | | |
| Nu | 26/48 | 61.474 | 27.000 | 36.3% | | | |
| Complicații postop: | 1/1 | 2.000 | 2.000 | 0.0% | 0.00068 | 53.751 | 0.00138 |
| Da | 35/64 | 59.584 | 30.000 | 32.8% | 5 | (4.672, | 9 |
| Nu | | | | | | 618.365) | |
| Tipul HP | | | | | | - | - |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|--------|--------|--------------------------------|----------------------------|--------------|----------------|
| Celul clare= Ref | 1/1 1/1 | | | 0.0% 0.0% | | | |
| Endometrioid Granuloasă Mucinos Nediferențiat Seros | 0/1 0/5 5/9 24/41 | | | - Max 45 Max 43 26.4% | 0.01483 5 | | |
| Grading: | | | | | | | |
| 1 | 3/6 | 46.333 | 12.000 | 50.0% | 0.963 | | |
| 2 | 5/6 | 32.167 | 16.000 | 16.7% | | | |
| 3 | 21/37 | 35.217 | 30.000 | 24.2% | | | |
| Tratament po: | | | | | 0.00008 | 0.046 | 0.00049 |
| Da | 32/59 | 59.962 | 36.000 | 32.8% | 3 | (0.008, | 2 |
| Nu= Ref | 2/2 | 2.500 | 2.000 | 0.0% | | 0.261) | |
| Recidivă : | | | | | | | |
| Da | 29/53 | 37.483 | 27.000 | 28.9% | 0.945 | | |
| Nu | 7/12 | 67.917 | 30.000 | 38.1% | | | |

7.4 Discuții:

Stadiul FIGO s-a dovedit, așa cum era de așteptat, a fi un factor prognostic semnificativ din punct de vedere statistic, dar nu independent, așa cum au afirmat alți autori.[12,13]

Conform ghidurilor GOG din 2001/2002, obiectivul de bază al tuturor procedurilor citoreductive este îndepărtarea completă a tumorii (citoreducție totală) sau reducerea tumorii până la dimensiunea reziduală de <1 cm (citoreducție optimală) .

Aproximativ o treime dintre paciente au fost supuse unei citoreducții optimale, ceea ce s-a dovedit a fi un factor prognostic semnificativ în analiza univariată ($p < 0,05$), în timp ce analiza multivariată a indicat că **citoreducția optimală a fost un factor prognostic independent pentru supraviețuirea pacienților cu cancer ovarian ($p < 0,05$)**. La pacientele noastre, supraviețuirea mediană estimată a fost de 72 luni, la pacientele cu citoreducție optimală. Astfel de date au fost raportate și de alte studii, dar mai ales în cazuri de cancer ovarian avansat.[14] O metaanaliză din 2002 de Bristow și colab. pe 6885 paciente cu cancer de ovar în stadiul III și IV a evaluat diferiți factori prognostici pentru supraviețuire. [15]

În studiul nostru, 97% dintre paciente au primit chimioterapie după tratamentul chirurgical, cu Paclitaxel / Carboplatin ca și chimioterapie de primă linie. Analiza univariată a arătat că **supraviețuirea a fost mai bună și semnificativ statistică la pacientele care au primit**

polichimioterapie postoperatorie față de cele care nu au primit chimioterapie, dovedindu-se astfel un factor de prognostic independent în analiza multivariată, spre deosebire de alte studii [16].

8. Importanța factorilor de inflamație sistemică la pacientele cu neoplasm ovarian cu tratament chirurgical per primam.

8.1.1 Ipoteză de lucru

Markerii de inflamație sistemică se corelează cu vârsta, statusul reproductiv, stadiul de evoluție al bolii, tipul de citoreducție, supraviețuirea globală. Supraviețuirea la distanță este influențată de **markerii de inflamație sistemică: NLR, PLR și LMR.**

NLR = raport neutrofile/limfocite.

PLR = raport trombocite/limfocite.

LMR = raport limfocite/monocite.

8.1.2 Obiective specifice

- Evaluarea factorilor de inflamație sistemică la pacientele cu cancer ovarian cu rezecție chirurgicală per primam
- Implicarea markerilor de inflamație în supraviețuirea la distanță și identificarea factorilor de prognostic independenți.

8.2 Material și metodă

Studiul a inclus un total de 60 de paciente operate per primam pentru neoplasm ovarian în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană, București, în perioada 1.01.2010 – 01.11.2018, monitorizate prin controale clinico-paraclinice periodice până în data de 01.11.2019.

Datele pacientelor au fost colectate din foile de observație, protocoale operatorii, buletine histopatologice și au fost analizate corelații ale markerilor de inflamație sistemică : NLR, PLR și

LMR cu următoarele caracteristici: vârsta, statusul reproductiv, subtipul histopatologic seros: high sau low grade, tipul de rezecție: optimală/suboptimală, precum și evaluarea lor ca și factori de prognostic pentru supraviețuirea globală.

Raportul neutrofile-limfocite (NLR), raportul trombocite-limfocite (PLR) și raportul limfocite-monocite (LMR) reprezintă markeri ai inflamației sistemice. Determinarea valorilor acestor rapoarte s-a efectuat prin datele culese din rezultatele analizelor de laborator efectuate de pacienți în momentul diagnosticării bolii; stadializarea bolii s-a efectuat conform recomandărilor FIGO 2014 iar citoreducția s-a considerat suboptimală pentru boala reziduală >1cm.

8.3 Rezultate

Paciențele din lot au avut vârste cuprinse între 40 și 85 de ani. Vârsta pacientelor din lot nu a influențat semnificativ statistic valorile markerilor de inflamație sistemică. Paciențele incluse în acest lot au fost în marea lor majoritate cu status reproductiv de menopauză, doar 5 pacienți nu aveau acest status. Corelarea statusului reproductiv cu factorii de inflamație sistemică nu a condus la semnificație statistică prin analiză univariată. (Tabel 5)

Cel mai frecvent tip histopatologic în cancerul ovarian este cancerul epitelial seros. Acesta se diferențiază în tip High și Low, în funcție de gradul de diferențiere celulară, de activitatea mitotică, dând astfel gradul de agresivitate tumorală. În lotul studiat, 36 pacienți au prezentat tumori de tip carcinom seros: 27 de pacienți tipul High (h) și 9 pacienți tipul low(l). În subgrupul pacientelor cu tumori seroase, markerii de inflamație nu au prezentat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește tipul high sau low. (Tabel 5)

În lotul de studiu 9 pacienți au prezentat stadiul I FIGO, 6 pacienți stadiul II FIGO, stadiul III – 34 pacienți și stadiul IV-10 pacienți. Analiza statistică nu a arătat diferențe semnificative ale markerilor de inflamație sistemică în cadrul stadiilor FIGO de boală. Din cele 60 de pacienți cu chirurgie per primam, s-a practicat citoreducție optimală la jumătate dintre acestea, restul având citoreducții suboptimale. Prin corelarea tipului de intervenție optimală/suboptimală cu markerii de inflamație sistemică nu s-a decelat semnificație statistică, la niciunul dintre acești markeri. (Tabel 5)

La momentul încetării studiului, 26 de pacienți se găseau în viață, restul fiind decedate. Analiza statistică a markerilor de inflamație sistemică în cele 2 grupe de pacienți a condus la

semnificație pentru **NLR și PLR fiind semnificativ mai mari la pacientele decedate**, iar **LMR semnificativ mai mic față de pacientele în viață. (Tabel 5)**

Tabelul 5. Analiza statistică univariată - corelarea markerilor de inflamație sistemică cu diferite caracteristici clinico-paraclinice, tumorale și de tratament.

| | NLR | PLR | LMR |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| vârsta | R=-0.079 (p_value=0.551) | R=-0.191 (p_value=0.144) | R=0.129 (p_value=0.328) |
| menopauza da (N=55), nu (N=5) | 0.854285* | 0.077666* | 0.638735* |
| Seros high (N=27), low (N=9) | 0.274073* | 0.251651* | 0.339681* |
| Stadii I(N=9), II(N=6), IIIA(N=31), IIIB(N=1) IIIC(N=3), IV(N=10) | 0.461212# | 0.797258# | 0.082918# |
| interv optimală (N=30) suboptimală (N=30) | 0.657367** | 0.177198* | 0.508008* |
| deces da (N=26), nu (N=34) | 0.003802** | 0.002015** | 0.001260* |

R= Pearson Correlation, * Independent Samples T Test, ** Independent Samples T Test, #Kruskal Wallis Test, NLR - raportul neutrofile-limfocite, PLR - raportul dintre trombocite și limfocite, LMR raportul limfocite-monocite

Analiza de supraviețuire

Au fost luate în calcul cele 60 paciente indiferent de stadiu de evoluție al bolii - 26 (43.3%) au decedat și 34 (56.7%) se aflau în viață la sfârșitul perioadei de urmărire (01.11.2019) (supraviețuitori).

NLR

Comparând supraviețuirea la pacienții ce au **prezentat valori crescute ale NLR** cu cei care au **prezentat valori reduse ale NLR**, s-au calculat șansele/riscul de obținere a decesului în cazul prezenței **valorilor crescute ale NLR** -HR=1.126, 95%CI=(1.056, 1. 200) (p value = **0.000287**) (Tabel 6) - **Prezența valorilor crescute ale NLR este factor de risc.**

Curba ROC construită pentru NLR în discriminarea decesului la cei 60 subiecți implicați în studiu, (26 (43.33%) decedați și 34(56.67%) în viața) are aria de 0.719 cu 95% CI de (0.589 to 0.828), $p_value=0.0017$. Punctul de cutoff este >2.98 cu sensibilitatea de 76.92% și specificitatea de 64.71%. (Fig.9)

Media timpului de supraviețuire la pacienții cu cutoff ≤ 2.98 a fost de 73.838, 95%CI=(61.303, 86.372), iar la cei cu cutoff >2.98 a fost de 54.958, 95%CI=(30.570, 79.346), diferența între timpul de supraviețuire între pacienții cu valori peste cutoff și sub cutoff fiind semnificativă statistic ($p_value=0.001518$, Log-Rank) (Fig 10).

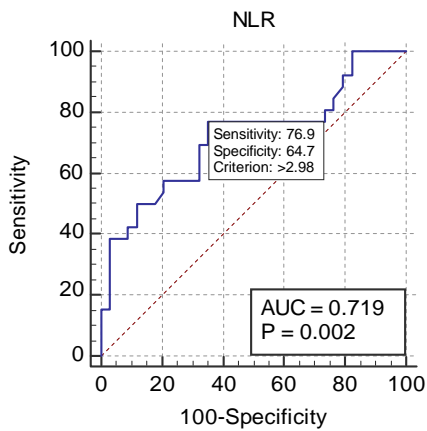


Fig.9 Curba ROC pentru NLR

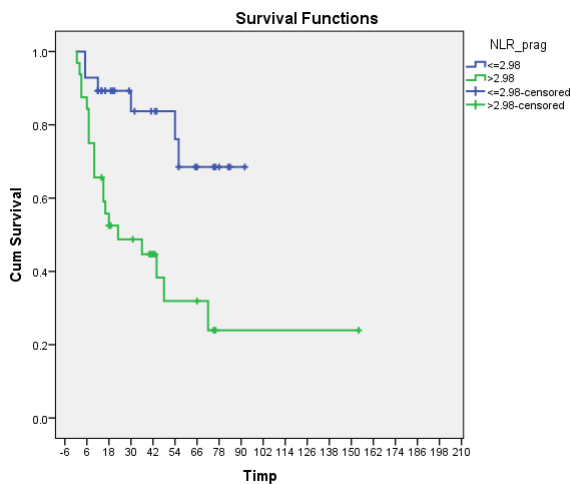


Fig. 10. Curbe de supraviețuire în funcție de valorile prag NLR

PLR:

Comparând supraviețuirea la pacienții ce au **prezentat valori crescute ale PLR** cu cei care au **prezentat valori reduse ale PLR**, s-au calculat șansele/riscul de obținere a decesului în cazul prezenței **valorilor crescute ale PLR** -HR=1.005, 95%CI=(1.002, 1.006), (p_value=0.002521) (Tabel 6) - **Prezența valorilor crescute ale PLR este factor de risc.**

Curba ROC construită pentru PLR în discriminarea decesului are o arie de 0.734 cu 95% CI de (0.604 to 0.840), p_value=0.0004, punctul de cutoff fiind “>229.21” cu sensibilitatea de 53.85% și specificitatea de 85.29%. (Fig.11).

Media timpului de supraviețuire la pacienții cu cutoff≤229.21 a fost de 106.582, 95%CI=(84.068, 129.097), iar la cei cu cutoff > 229.21 a fost de 34.289, 95%CI=(21.954, 46.624), diferența între timpul de supraviețuire între pacienții cu valori peste cutoff și sub cutoff fiind semnificativă statistic (p_value=0.003891, Log-Rank) (Fig 12).

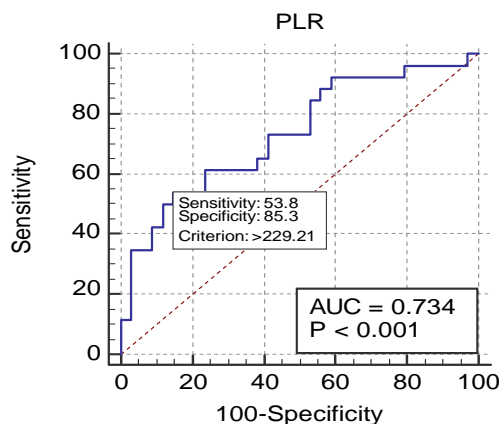


Fig.11Curba ROC pentru PLR

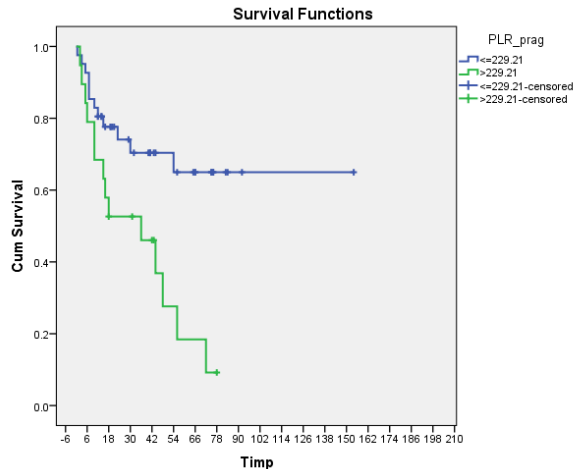


Fig. 12. Curbe de supraviețuire în funcție de valorile prag PLR

LMR:

Comparând supraviețuirea la pacienții ce au **prezentat valori crescute ale LMR** cu cei care au **prezentat valori reduse ale LMR**, s-au calculat șansele/riscul de obținere a decesului în cazul prezenței **valorilor crescute ale LMR** -HR=0.459, 95%CI=(0.314, 0.671), (p_value=0.000057) (Tabel 6) - **Prezența valorilor crescute ale LMR este factor de protecție.**

Aria curbei ROC pentru LMR în discriminarea decesului a fost de 0.776 cu 95% CI de (0.650 to 0.874), p_value<0.0001. Punctul de cutoff este ≤ 2.73 cu sensibilitatea de 69.23% și specificitatea de 79.41%. (Fig.13)

Media timpului de supraviețuire la pacienții cu cutoff > 2.73 a fost de 70.866, 95%CI=(59.338, 82.393), iar la cei cu cutoff ≤ 2.73 a fost de 44.725, 95%CI=(18.590, 70.861), diferența între timpul de supraviețuire între pacienții cu valori peste cutoff și sub cutoff fiind semnificativă statistic (p_value=0.000081, Log-Rank) (Fig 14).

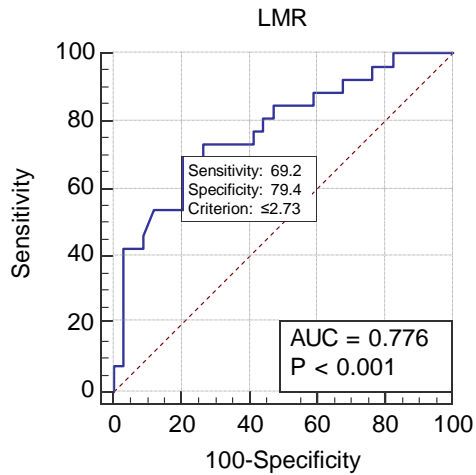


Fig.13 Curba ROC pentru LMR

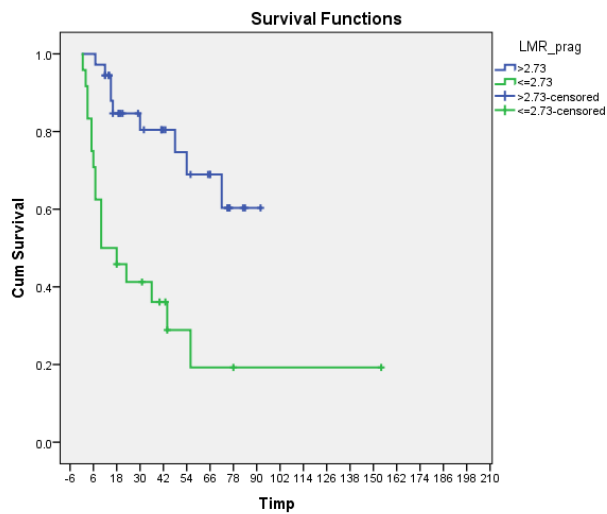


Fig.1 4. Curbe de supraviețuire în funcție de valorile prag LMR

Analiza de Regresie Cox multidimensională (multivariată)

Pentru decelarea factorilor independenți de prognostic am recurs la analiza de regresie Cox multivariată, în situațiile în care am decelat semnificație statistică prin analiza univariată.(Tabel 6).

Tabel 6 Analiza de Regresie Cox univariată și multivariată

| | Univariată | | Multivariată | |
|---------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | HR (95%CI) | p_value | HR (95%CI) | p_value |
| NLR | 1.126 (1.056, 1.200) | 0.000287 | 1.097 (1.031, 1.167) | 0.003514 |
| PLR | 1.005 (1.002, 1.009) | 0.002521 | - | - |
| LMR | 0.459 (0.314, 0.671) | 0.000057 | 0.531 (0.359, 0.785) | 0.001496 |
| O/S=Ref | 0.599 (0.394, 0.911) | 0.016465 | 0.379 (0.157, 0.911) | 0.030213 |

În analiza multivariată referitor la NLR, creșterea acestuia conduce la creșterea șanselor/riscului de apariție a decesului (HR=**1.097**, 95%CI=(1.031, 1.167), p value = **0.003514**) iar în cazul creșterii LMR riscul de deces va scădea (HR=**0.531**, 95%CI=(**0.359**, 0.785), p value = **0.001496**) (Tabel 6). **Prezența valorilor crescute ale NLR este factor de risc independent.**

Comparând supraviețuirea la pacientele au prezentat valori crescute ale LMR cu cele care au prezentat valori reduse ale LMR, dar cu aceleași valoare pentru NLR și același tip de citoreducție, s a calculat șansa/riscul de obținere a decesului în cazul prezenței valorilor crescute ale LMR HR=**0.531**, 95%CI=(**0.359,0.785**) (p value = **0.001496**). (Tabel 6). **Prezența valorilor crescute ale LMR este factor de protecție independent.**

Comparând supraviețuirea la pacientele cu citoreducții suboptimale cu cele cu citoreducții optimale, șansele/riscul de apariție a decesului au fost mai mici în cazul citoreducției optimale (HR= 0.379, 95%CI=(**0.157**, 0.911), p_value=**0.030213**) (Tabel 6). **Prezența citoreducției optimale este factor de protecție independent**

8.4 Discuții:

În ultimii 10 ani s-au făcut numeroase studii care au constatat o legătură importantă între răspunsul inflamator sistemic și neoplazie și mai mult decât atât se pare că unii markeri inflamatori pot influența evoluția și prognosticul bolii neoplazice. Studii recente susțin că raportul neutrofile-limfocite (NLR), considerat marker al răspunsului sistemic al inflamației, este crescut și semnificativ asociat cu supraviețuirea slabă, supraviețuirea fără progresie a bolii și supraviețuirea fără recurență, scurtă, pentru pacientele cu cancer ovarian. În studiul nostru și noi am observat ca **NLR este factor de risc independent pentru pacientele din lot, iar LMR -factor de**

protecție independent.

Valorile preoperatorii și postoperatorii ridicate ale NLR au fost asociate cu stadiul avansat al tumorii și chirurgie suboptimală.[17,18]. Valoarea NLR s-a asociat cu stadiul FIGO avansat, niveluri serice mai mari de CA-125, prezența ascitei în cantitate mare, răspuns mai slab la tratamentul chimioterapic, [19] și supraviețuire generală mai scurtă.[20]

Similar cu rezultatele studiului nostru, mai multe studii recente susțin rolul de factor de prognostic nefavorabil la pacientele cu cancer ovarian al PLR crescut înainte de inițierea tratamentului.[21-23].

Unii autori au arătat ca la pacientele cu cancer ovarian, LMR scăzut a prezis o supraviețuire și un interval liber de boală mai scurt în comparație cu un LMR ridicat. [24-26] - aspecte întâlnite și în studiul nostru.

Și rezultatele studiului nostru susțin opinia altor studii care susțin că markerii sangvini ai inflamației (NLR, PLR, LMR) pot servi ca elemente complementare pentru modelele predictive la pacientele cu cancer ovarian, ca și în alte tipuri de malignități, inclusiv sân, colorectal, esofagian, pulmonar și pancreas. [27–31]

9. Concluziile tezei de doctorat

1. Valorile crescute în momentul diagnosticării a markerului tumoral CA 125, aspectul imagistic de carcinomatoză, stadiile avansate de boală III și IV, tipul histopatologic seros s-au asociat cu tipul de rezecție suboptimală - factori de predicție.

2. Citoreducția suboptimală s-a dovedit a fi factor de risc pentru recidiva bolii.

3. Citoreducția optimală este factor de prognostic independent pentru supraviețuirea globală.

4. Factorii epidemiologici: statusul de paritate, statusul reproductiv, antecedentele chirurgicale ginecologice, antecedentele de HTA, de DZ, obezitatea, factorii clinico-paraclinici: prezența metroragiilor sau a distensiei abdominale la momentul diagnosticului, valoarea crescută a markerului tumoral CA125, aspectul imagistic al radiografiei pulmonare sau al abdominalei simple, aspectul colonoscopic, și factorii terapeutici: chimioterapia neoadjuvantă NU au fost factori de prognostic pentru supraviețuirea globală la pacientele cu stadii avansate de boală.

5. Următorii factori clinico-paraclinici: absența durerilor pelvine la momentul diagnosticului, substadiul IIIC FIGO, cei terapeutici: tipul de citoreducție suboptimală, prezența complicațiilor postoperatorii, absența tratamentului adjuvant și tipul histopatologic de cancer cu celule clare s-au dovedit factori de prognostic pentru supraviețuirea globală.

6. La pacientele cu cancer ovarian avansat, citoreducția optimală și efectuarea tratamentului adjuvant chimioterapic sunt factori de protecție independenți pentru supraviețuirea la distanță, iar prezența complicațiilor postoperatorii s-a dovedit factor de risc independent.

7. Markerii de inflamație sistemică nu s-au corelat semnificativ statistic cu vârsta, statusul reproductiv, stadiul FIGO, subtipurile cancerului seros, tipul de citoreducție, ci doar cu supraviețuirea globală.

8. La analiza univariată am constatat că NLR și PLR sunt factori de risc, iar LMR este factor de protecție.

9. NLR este factor de risc independent pentru pacientele din lot, în timp ce LMR este factor de protecție independent ca și citoreducția optimală.

Bibliografie selectivă

1. Cadariu PA, Bacalbasa N, Blidaru A. - sub redactia Suci N - Tratat de chirurgie extrapelvina a cancerului de ovar- editura Universitara Carol Davila, Bucuresti, capitolul 7, pagina 122, 2017
2. Hidetaka Katabuchi ,Ikuo Konishi- Frontiers in Ovarian Cancer Scince, Editura Springer, 2017
3. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.*;120:23–8. 2011
4. .Llueca, A., Serra, A., Rivadulla, I. *et al.* Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World J Surg Onc*16, 37 (2018).
5. Vrscaj MU, Rakar S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol*;23:405-10. 2002
- 6.Everett EN, Heuser CC, Pastore LM, Anderson WA, Rice LA, Irvin WP, et al. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* ;193:568–76, 2005
- 7.Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*;11:166-72. 1993
- 8.Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O’Neill MJ, Trimble EL, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer*;89:1532-40. 2000
9. Martinez-Said H, Rincon DG, Montes De Oca MM, Ruiz GC, Ponce JLA, Lopez-Graniel CM. Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*;14:423–30, 2004
10. Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. ;10:S1–S11. 2010
11. R E Bristow , F J Montz, L D Lagasse, R S Leuchter, B Y Karlan Survival Impact of Surgical Cytoreduction in Stage IV Epithelial Ovarian Cancer *Gynecol Oncol*, 72 (3), 278-87; 1999
12. Griffiths CT : Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian

carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 42 101-104, 1975

13. Hornung R, Urs E, Serenella E, Edward W, Ursula S, Urs H, et al. Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer. *Cancer Lett.*;206:97–106. 2004

14. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al Ovarian Cancer Screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening, a randomized controlled trial. *Lancet*;387: 944-956 2016

15. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.*;20:1248–59. 2002

16. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* ;15(8):484–98. 2015

17. Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai*;94:871-7; 2011

18. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 88(1): 219-230. 2013

19. Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, Ma QQ, Wang W, Zhong M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: A Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem* ;41:2411-8, 2017

20. Chen S, Zhang L, Yan G, Cheng S, Fathy AH, Yan N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential prognostic biomarker in patients with ovarian cancer: A Meta-analysis. *Biomed Res Int*;2017:7943467. 2017

21. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.*;48(5):e12917, 2018

22. Ma XM, Sun X, Yang GW, Yu MW, Zhang GL, Yu J, Zhang Y, Wang XM. The platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of patient outcomes in ovarian cancer: a meta-analysis. *Climacteric.*;20(5):448-455, 2017

23. Prodromidou A, Andreakos P, Kazakos C, Vlachos DE, Perrea D, Pergialiotis V The

diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Inflamm Res.* ;66(6):467-475, 2017

24. Lu C, Zhou L, Ouyang J, Yang H. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* ;98(24):e15876. 2019

25. Gong J, Jiang H, Shu C, Hu MQ, Huang Y, Liu Q, Li RF. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Ovarian Res.* ;12(1):51. 2019

26. Yang HM, Lou G. The relationship of preoperative lymphocyte-monocyte ratio and the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* ;39(9):676-680, 2017

27. Liu X, Qu JK, Zhang J, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: a meta-analysis. *Medicine* 2017;

28. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*;134:2403–13. 2014

29. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*;23:646–54. 2016

30. Gu XB, Tian T, Tian XJ, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*;5:12493. 2015

31. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*;21:2807–15, 2015

Lista lucrărilor științifice publicate

1. Dincă V.G., Manole GH., Cochior D., **Dincă A.L.** – Considerations regarding the biomarker value of circulant concentration of PON1 in patients with heart failure through chronic ischemic cardiomyopathy – Journal of Environmental Protection and Ecology; ISSN 1311-5065; Vol. 17, No. 4; 2016; pg. 1563-1574;
<https://docs.google.com/a/jepe-journal.info/viewer?a=v&pid=sites&srcid=amVwZS1qb3VybmFsLmluZm98amVwZS1qb3VybmFsGd4OjM3NzgyOGZlMDhjZmJiNDE>
2. V.G. Dincă, Gh.Manole, D.Cochior, **A.L. Dincă** - Paraoxonase (PON1) Possible biomarker for risk of heart failure – Rev. Chim. (Bucharest); 67; No. 5; 2016, p.854-857;
<https://www.revistadechimie.ro/pdf/DINCA%205%2016.pdf>
3. V.G. Dincă, Gh.Manole, D.Cochior, **A.L. Dincă** - Growth differential factor 15 (GDF-15), Possible biomarker in heart failure - Rev. Chim. (Bucharest); 68; No. 3, 2017; p.631-634;
<https://www.revistadechimie.ro/pdf/46%20DINCA%20VG%203%2017.pdf>
4. Dincă V.G., **Dincă A.L.**, Capitanescu C., Manole Gh. – Cardiomyocyte membrane pathogenetic mechanisms and biochemical – induced endothelial – coronare in chronic ischemic heart disease - International Journal of Current Research; ISSN-0975-833x; Vol. 9; Issue 03; 2017; pp.48435-48439;
<http://www.journalcra.com/sites/default/files/issue-pdf/21593.pdf>
5. Tudorache I.S., Coculescu B.I., Manole Gh., Harsovescu T.; Tone M.B., **Dincă A.L.** – Myeloperoxidase (MPO), possible biomarker in heart failure – Rev. Chim. (Bucharest); 70; No. 6; 2019; p.2173-2176;
<https://www.revistadechimie.ro/pdf/59%20TUDORACHE%206%2019.pdf>
6. Coculescu B.I., Manole Gh., **Dincă A.L.**, Harsovescu T., Tudorache I.S. – The possible serum complex – Biomarkers for the early diagnosis of systolic function – Rev. Chim. (Bucharest); 70; No. 6; 2019; p.2229-2231;
<https://revistadechimie.ro/pdf/71%20COCULESCU%206%2019.pdf>
7. Coculescu B.I., Manole Gh., Dincă V.G., **Dincă A.L.**, Coculescu E.C. – Considerations on the ethiopathogenesis of algae from primary form of BMD – Rev. Chim. (Bucharest); 70; No. 7; 2019; p. 2425-2428
<https://revistadechimie.ro/pdf/27%20COCULESCU%207%2019.pdf>
8. **Dincă A.L.**, Dincă V.G., Birlă R.D., Constantinoiu S.M. – Preserving fertility in ovarian cancer – Rev. Chim. (Bucharest), 70, no. 9, 2019, p.3361-3363
<https://revistadechimie.ro/pdf/58%20DINCA%20A%209%2019.pdf>
9. **Dincă A.L.**, Dincă V.G., Constantinoiu S.M., Birlă R.D. – Screening in ovarian neoplasm -

Rev. Chim. (Bucharest), 70, no. 10, 2019, p.3687-3688
<https://revistadechimie.ro/pdf/51%20DINCA%2010%2019.pdf>

10. **Dincă A.L.**, Dincă V.G., Constantinoiu S.M., Birlă R.D. – Importance of surgical treatment in ovarian neoplasm – Rev. Chim.(Bucharest); 71; No. 1; 2020; p.371-377;
<https://revistadechimie.ro/pdf/57%20DINCA%20A%20L%201%2020.pdf>

11.**Dincă A.L.**, Birlă R.D., Dincă V.G., Marica C., Panaitescu E., Constantinoiu S.M. – Prognosis factors in advanced ovarian cancer – a clinical trial – Revista Chirurgia; 115 (1); 2020; p.50-62;
<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2020-1-50.pdf>