

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA"

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

*FACTORI DE PROGNOSTIC IN CHIRURGIA DE DEBULKING ADRESATA  
NEOPLAZIILOR OVARIENE AVANSATE SAU RECURENTE*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BREZEAN IULIAN

Student-doctorand:

BĂLESCU IRINA CECILIA

2024

## CUPRINS

Introducere .....	1
Partea generală	
1. Neoplasmul ovarian – magnitudinea problemei la momentul prezent .....	4
2. Căile de diseminare ale neoplasmului de ovar .....	13
3. Factori de prognostic pe termen scurt pentru neoplasmul de ovar avansate..	21
4. Factori de prognostic pe termen lung pentru neoplasmul ovarian avansate.....	32
5. Rolul abordului multidisciplinar și a centrelor terțiare în tratamentul pacientelor diagnosticate cu neoplasmul de ovar avansate.....	53
Partea a II-a. Contribuția personală	
6. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	62
7. Metodologia cercetării.....	63
8. Influența statusului clinic preoperator asupra evoluției la distanță a pacientelor supuse citoreducției primare.....	67
9. Influența hiponatremiei asupra evoluției imediate și la distanță a pacientelor diagnosticate cu neoplasmul de ovar în stadii avansate supuse citoreducției primare.....	79
10. Influența statusului procoagulant asupra evoluției imediate și la distanță a neoplasmului de ovar avansat.....	86
11. Influența statusului proinflamator asupra evoluției imediate și la distanță a neoplasmului de ovar avansat.....	94
12. Corelația dintre statusul nutrițional și cel proinflamator în cazul pacientelor diagnosticate cu neoplasmul de ovar avansate.....	108
13. Corelația dintre statusul procoagulant și cel proinflamator în cazul pacientelor diagnosticate cu neoplasmul de ovar avansate.....	124
14. Corelația dintre variabilele din formula leucocitară și riscul de apariție a metastazelor limfatiche.....	136
15. Corelația dintre numărul preoperator al plachetelor circulante și diseminarea pe cale peritoneală și respectiv limfatică.....	147
16. Factori de prognostic la momentul citoreducției secundare.....	154
17. Concluzii și contribuții personale .....	163
Bibliografie.....	166
Anexa.....	196

## I. Partea generală

În primul capitolul al acestei părți am făcut o trecere în revistă a celor mai noi date de epidemiologie legate de neoplasmul de ovar avansat, cunoscut a fi una din cele mai agresive malignități ce afectează populația feminină pe plan mondial. Chiar dacă s-au realizat multiple progrese în ceea ce privește diagnosticul de laborator și respectiv explorarea imagistică a acestor paciente, diagnosticul în stadii incipiente rămâne o adevărată provocare. Drept urmare, o atenție sporită a fost acordată îmbunătățirii metodelor de prevenție și screening, încercând astfel să se realizeze un diagnostic precoce și, pe termen lung, scăderea mortalității cauzate de această neoplazie [1-3]. Astfel, consider că o bună înțelegere a mecanismelor de apariție al acestei neoplazii asigură nu numai o descriere clară a patogeniei acestora dar și noi alternative terapeutice în cazurile slab responsive la terapia oncochirurgicală standard. Cât despre testele de screening și diagnostic precoce, am subliniat faptul că, în ciuda diverselor progrese realizate până acum în ceea ce privește testele de laborator dar și explorarea imagistică, încă nu există un test care să ne poată oferi o detecție precoce a acestei neoplazii, cele mai multe cazuri fiind diagnosticate în stadii avansate ale bolii [5-7].

În cel de-al doilea capitol am analizat cele mai comune pattern-uri de diseminare ale neoplasmelor ovariene, descriind astfel fiziopatologia diseminării hematogene, peritoneale, limfatice precum și a celei prin contiguitate. Astfel, consider că o bună înțelegere a acestor fenomene ne ajută să identificăm noi factori de prognostic și respectiv noi linii de tratament care să acționeze ținut pe fiecare pattern în parte astfel încât să putem oferi un bun control al acestei neoplazii. Este cunoscut faptul că, în stadiile avansate, chiar dacă sunt respectate principiile chirurgiei de debulking și a tratamentului sistemic adjuvant, aproape două treime din cazuri vor dezvolta recurență în primii cinci ani de la diagnosticul inițial, recurența fiind survenită pe una sau mai multe din căile de diseminare enumerate mai sus. În consecință, o bună înțelegere a acestor mecanisme și respectiv a factorilor de prognostic care pot influența apariția lor pot asigura în timp un abord personalizat al fiecărui caz în parte, maximizând astfel obținerea unei supraviețuiri la distanță pe termen lung.

În capitolele următoare mi-am concentrat atenția în descrierea principalilor factori de prognostic ce par să influențeze pe termen imediat și la distanță evoluția acestor paciente. Deși în mod tradițional s-a considerat că existența unui stadiu inițial mai puțin avansat în asocieră cu o citoreducție completă reprezintă principalii factori de prognostic, studii mai recente au demonstrat că evoluția pacientelor cu neoplazii de ovar este influențată de o

multitudine de factori ce țin de statusul inflamator, nutrițional și, poate în cea mai mare măsură de echilibrul fluidocoagulant al fiecărui caz în parte. Pornind de la aceste observații, inițial am analizat impactul sarcopeniei, al numărului și caracteristicilor trombocitelor circulante, al raportului diverselor elemente din formulele leucocitare (raportul neutrofile/limfocite, monocite/limfocite), a hiponatremiei, a dezechilibrelor volemice (hipovolemie/hipervolemie), a statusului nutrițional (definit prin concentrațiile serice ale albuminei și proteinelor totale dar și prin intermediul diverselor scoruri de prognostic nutrițional) precum și a administrării chimioterapiei neoadjuvante asupra evoluției imediate postoperatorii a pacienților cu neoplazii ovariene avansate. La finalul acestui capitol am adus în discuție rolul modelelor de predicție a riscului de complicații severe/ mortalitate perioperatorie [8]. Următorul aspect analizat a fost legat de identificarea factorilor de prognostic pe termen lung, analiza la acest moment începând cu radicalitatea citoreducției și continuând cu rolul chimioterapiei neoadjuvante, influența existenței metastazelor limfactice la distanță, a sarcopeniei preoperatorii, a numărului și caracteristicilor trombocitelor preoperator, a raportului dintre acestea și limfocitele circulante, a anemiei precum și a diversilor parametri care descriu eritrocitele (de tipul lățimii distribuției eritrocitare), a hiponatremiei, a hiperglicemiei sau a hipoalbuminemiei. Am demonstrat astfel că toți acești parametri influențează într-o manieră complexă evoluția la distanță a pacienților diagnosticate cu neoplasme ovariene avansate [7].

Ultimul capitol al părții generale a avut ca scop sublinierea importanței abordului multidisciplinar și a centrelor terțiare de tratament în astfel de cazuri. Odată creat conceptul abordului multidisciplinar, planul terapeutic al pacienților cu suspiciune de neoplasm de ovar se va transformat dintr-unul liniar (care avea ca principale verigi chirurgul, anatomopatologul și oncologul) într-unul circular, care are ca verigi chirurgul oncolog, oncologul medical, ginecologul, chirurgul vascular, urologul, anatomopatologul, radiologul, medicul de medicină nucleară, psihologul și geneticianul [8,9].

## **I. Contribuția personală**

### **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Așa cum am menționat în partea general, am pornit de la ipoteza conform căreia în evoluția pacienților diagnosticate cu neoplasme de ovar în stadii avansate, supuse intervenției chirurgicale per primam cu tendință de radicalitate sunt implicați factori de prognostic diverși, ce țin atât de biologia tumorală (tipul și subtipul histopatologic, gradul de diferențiere tumorală) precum și de starea clinică a pacientei (tradusă prin statusul nutritional, comorbidități asociate) și respectiv de statusul bioumoral al pacientei (exprimat prin diverși parametri – homeostazie, echilibru fluido-coagulant). Marele avantaj al acestor factori de prognostic este că ei pot fi identificați cu ușurință încă din perioada preoperatorie și pot asigura astfel o mai bună selecție a pacienților ce vor beneficia de intervenția chirurgicală cu viză curativă, sau altfel spus, vor permite evidențierea cazurilor la care o intervenție chirurgicală per primam ar fi de preferat să fie înlocuită prin administrarea tratamentului oncologic sistemic.

## Metodologia cercetării

În studiul de față am analizat retrospectiv pacientele supuse intervenției chirurgicale cu diagnosticul prezumptiv de neoplasm de ovar avansat sau recurent în perioada 1 ianuarie 2014-1 ianuarie 2019 în Spitalul Clinic Dr. Ioan Cantacuzino, la toate pacientele intenția fiind de efectuare a unei citoreducții maxime. Selecția inițială s-a făcut pe baza diagnosticelor la internare ale acestor paciente, fiind identificat un număr final de 97 paciente. Ulterior, în urma analizei rezultatelor histopatologice, șapte paciente au fost excluse din studiu din cauza faptului că rezultatul histopatologic final a fost de neoplasm ovarian stadiul FIGO II-IIIB – în 11 cazuri, de neoplasm de corp uterin cu invazie de ovar în trei cazuri, de tumori peritoneale primitive în două cazuri și respectiv de tumoră Krukenberg cu punct de plecare posibil gastric într-un caz. În final am identificat un număr de 75 paciente cu diagnostic histopatologic confirmat de neoplasme ovariene avansate sau recidivate: 57 cazuri de neoplasme ovariene stadiile FIGO IIIc-IV și 18 cazuri de neoplasme ovariene recidivate, incluse în studiul de față la momentul citoreducției secundare. Datele clinice, biomorale, imagistice, histopatologice precum și datele privind evoluția la distanță au fost colectate în manieră retrospectivă.

### Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul softului SPSS, versiunea 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Am folosit o curbă caracteristică de funcționare a receptorului pentru a estima valoarea prag optimă pentru diverși parametri precum și indexul Youden [maximum (sensibilitate+specificitate<sup>-1</sup>)]. Evenimentul inițial a fost considerat momentul citoreducției primare, ulterior următoarele evenimente care au fost luate în considerație au fost reprezentate de citoreducția secundară și decesul, toate aceste evenimente fiind analizate până la data de 1 iunie 2023. Perioada liberă de boală a fost definită ca intervalul dintre intervenția chirurgicală inițială (și respectiv sfârșitul chimioterapiei adjuvante efectuate după intervenția chirurgicală inițială) și diagnosticul recurenței în timp ce supraviețuirea a fost determinată ca fiind intervalul de timp de la momentul intervenției chirurgicale inițiale și momentul înregistrării decesului.

Analiza univariată a fost efectuată utilizând *Cox proportional hazard model*. Analiza multivariată a fost efectuată prin intermediul *multivariate Cox proportional hazard model*; Supraviețuirea mediană pentru diversele subgrupe a fost obținută prin intermediul analizei Kaplan Meyer; ulterior curbele de supraviețuire au fost comparate utilizând testul Log-rank. Rezultatele semnificative statistic au fost considerate cele pentru care valoarea lui p este de sub 0,05. Aceste analize au fost efectuate atât în grupul pacientelor supuse citoreducției primare (ce a inclus 57 cazuri) cât și în grupul citoreducției secundare (ce a inclus 18 cazuri).

## **Influența statusului clinic preoperator asupra evoluției la distanță a pacientelor supuse citoreducției primare**

### **Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Statusul clinic preoperator pare să influențeze într-o mare măsură evoluția postoperatorie a pacientelor cu neoplasme de ovar diagnosticate în stadii avansate. Acest status este dictat atât de prezența diverselor comorbidități asociate cât și de starea de nutriție a acestor paciente. Pornind de la observațiile generale conform cărora obezitatea (tradusă prin indicele de masă corporală de peste 30 kg/m<sup>2</sup>) este frecvent asociată cu prezența unei pleiade de tulburări metabolice de tipul hipertensiunii arteriale, dislipidemiei, diabetului zaharat de tip II sau al apneei de somn, tulburări ce creează un mediu intens proinflamator și procancerigen, am cercetat ipoteza conform căreia pacientele obeze diagnosticate cu neoplasme de ovar sunt predispușe la o evoluție particular nefavorabilă.

### **Material și metodă**

Datele pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar în stadiile IIIC-IV (confirmate histopatologic), supuse intervenției chirurgicale per primam în perioada 2014-2019 în Spitalul Clinic "Dr. Ion Cantacuzino" au fost revizuite într-o manieră retrospectivă; cazurile în care stadializarea finală (bazată pe rezultatele analizei histopatologice) nu a fost IIIC sau IV au fost excluse; de asemenea, am exclus din studiu cazurile ce au urmat tratament oncologic neoadjuvant. Statusul nutrițional a fost evaluat prin calcularea indicelui de masă corporală – IMC - (definit ca greutate (kg)/înălțime(cm)<sup>2</sup>). Astfel pacientele cu IMC <18 kg/m<sup>2</sup> au fost considerate subponderale, cele cu IMC cuprins între 18,1 și 24,9 kg/m<sup>2</sup> au fost considerate ca normoponderale, cele cu IMC cuprins între 25 și 29,9 kg/m<sup>2</sup> au fost considerate ca supraponderale iar cele cu IMC de peste 30 kg/m<sup>2</sup> au fost considerate ca fiind obeze (obezitate grad I – IMC < 34,9 kg/m<sup>2</sup>, obezitate grad II – IMC < 39,9 kg/m<sup>2</sup>, obezitate grad III - IMC < 44,9 kg/m<sup>2</sup>, superobezitate morbida – IMC >45 kg/m<sup>2</sup>). Starea de nutriție a fost evaluată și prin determinarea preoperatorie a valorilor serice ale proteinelor serice totale (o valoare normală fiind considerată a fi de peste 6,5g/dl) precum și a nivelului seric al albuminei (hipoalbuminemia fiind definită ca o valoare a albuminei serice de sub 3,5 g/dl). Complicațiile postoperatorii au fost evaluate conform scalei Dindo Clavien.

## Rezultate

După analiza rezultatelor histopatologice și excluderea din studiu a pacientelor la care stadiile IIIC – IV sau histologia de neoplasm ovarian nu a putut fi dovedită au fost identificate 57 cazuri. Vârsta medie la momentul intervenției chirurgicale a fost de 56,4 ani (între 25 și 83 ani). Folosind un cut off de 60 ani, pacientele au fost ulterior împărțite în două grupe, cele cu vârstă de sub 60 ani – 31 cazuri și respectiv cele cu vârstă de peste 60 ani – 26 cazuri.

Principalele semne și simptome au fost reprezentate de astenie fizică, în 51 din cele 57 cazuri și respectiv mărire de volum a abdomenului, în 38 din cele 57 cazuri. Lichidul de ascită a fost decelat intraoperator la 51 din cele 57 cazuri, cantitatea medie fiind de 2400 ml (între 200 și 6500 ml). În ceea ce privește valoarea preoperatorie a CA 125, acesta a fost dozat în toate cazurile și a variat între 78 și 13500, cu o valoare medie de 2891 U/ml (valoarea maximă admisă ca normală fiind de 35 U/ml). În ceea ce privește explorările imagistice, în toate cazurile pacientele au fost supuse examenelor de tip computer tomograf torace, abdomen și pelvis și nu au existat suspiciuni preoperatorii de determinări secundare pleuropulmonare; în 23 din cele 57 cazuri a existat suspiciune de carcinomatoză peritoneală la examenul computer tomograf, motiv pentru care explorarea imagistică s-a completat cu un examen de tip rezonanță magnetică nucleară care a confirmat prezența leziunilor de carcinomatoză. În restul de 34 cazuri nu au existat semne imagistice de determinări secundare peritoneale, acestea fiind însă obiectivate la momentul intervenției chirurgicale. Preoperator diametrul mediu al nodulilor de carcinomatoză peritoneală a fost de 2,2 cm (între 1,5 și 12 cm); de menționat că un diametru de peste 7 cm a fost descris în 11 cazuri, în opt dintre acestea fiind asociat cu ”omental cake”. Mai departe, în ceea ce privește rezecabilitatea, în trei din cele opt cazuri *omental cake* a fost cauză de nerezecabilitate din cauza infiltrării anșelor de intestin subțire aflate în imediata apropiere a omentului transformat tumoral.

Parametrii nutriționali care au fost evaluați preoperator au fost reprezentați de indicii de masă corporală (IMC), concentrația serică de albumine și proteine totale. O problemă semnificativă cu care ne-am confruntat a fost reprezentată de prezența ascitei în cantitate mare în unele cazuri, care a influențat IMC ul în valoare absolută; din acest motiv am ajustat greutatea pacientelor în funcție de volumul de ascită estimat la examenul computer tomograf. Astfel, valoarea medie a IMC ului a fost de 26,8 kg/mp, între 17,5 și 43 kg/mp. În ceea ce privește repartitia pe clase de greutate, au existat 11 paciente subponderale (IMC sub 18 kg/mp), 19 paciente normoponderale (IMC între 18,1 și 24,9 kg/mp), 13 paciente



supraponderale (IMC între 25 și 29,9 kg/mp), opt paciente cu obezitate grad I (IMC între 30 și 34,9 kg/mp), trei paciente cu obezitate grad II (IMC între 35 și 39,9 kg/mp) precum și trei paciente cu obezitate grad III – obezitate morbidă (IMC peste 40 kg/mp).

Cât despre valorile serice preoperatorii ale aluminei și proteinelor totale, acestea au variat între 1,8 și 4,4, cu o valoare medie de 2 g/dl și respectiv între 3,6 și 8,2, cu o valoare medie de 5,8 g/dl. Ulterior aceste determinări au fost utilizate atât sub forma aceasta cât și sub forma diverselor scoruri nutriționale cu scopul de a evalua influența parametrilor nutriționali asupra evoluției imediate cât și la distanță.

În ceea ce privește tipul intervenției chirurgicale, aceasta a constat în mod standard în histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și limfodisecție pelvină; la aceasta s-au adăugat diverse alte gesturi chirurgicale cu scopul de a obține citoreducția maximală.

Astfel, intervențiile asociate au fost reprezentate de rezecții rectosigmoidiene în nouă cazuri, emicolectomie dreaptă în cinci cazuri, colectomie subtotală în patru cazuri, splenectomie în șapte cazuri, apendicectomie în trei cazuri, cistectomie parțială cu cistorafie în patru cazuri, cistectomie parțială cu ureterectomie distală stângă și reimplantare de ureter în două cazuri, hepatectomie atipică în patru cazuri, limfodisecție aortocavă – în 31 cazuri, peitonectomie pelvină – în 27 cazuri, peritonectomie parietală – în 22 cazuri, peritonectomie diafragmatică – în 14 cazuri, rezecție parcellară de diafragm cu frenorafie – în patru cazuri, colecistectomie în trei cazuri, enrectomie segmentară cu anastomoză în trei cazuri și respectiv cu exteriorizarea celor două capete în ileostomă în țevă de pușcă în două cazuri, paancreatectomie distală – un caz și respectiv rezecții gastrice – trei cazuri. De menționat că în nouă din cele 57 cazuri au existat noduli tumorali diseminați la nivelul mezenterului pentru care s-a practicat electrofulgurația acestora.

În toate cazurile intenția a fost de citoreducție maximală, cu toate acestea rezecția R0 a fost fezabilă în 47 din cele 57 cazuri, în timp ce în restul de 10 cazuri rezecția a fost R1 în patru cazuri și respectiv R2 în șase cazuri. În 11 din cele 57 cazuri citoreducția fusese tentată în alte unități însă la acel moment intervenția s-a limitat la laparotomie exploratorie și biopptică; ulterior în șapte din cele 11 cazuri pacientele au urmat chimioterapie neoadjuvantă urmată de debulking de interval în timp ce în celelalte patru cazuri pacientele au fost resupuse unei noi tentative de debulking. Debulkingul maximal a fost obținut în cinci din cele șapte cazuri supuse

chimioterapiei neoadjuvante și respectiv într-un caz care a fost reoperat direct (detaliile sunt prezentate în tabelul de mai jos).

În ceea ce privește corelația dintre vârstă și fezabilitatea debulking-ului maximal, am constatat că acesta a fost obținut în 28 cazuri cu vârsta de sub 60 ani și respectiv în 18 cazuri cu vârsta de peste 60 ani, această corelație neavând semnificație statistică ( $p=0,08$ ).

În ceea ce privește detaliile intraoperatorii, durata medie a intervențiilor chirurgicale a fost de 190 minute (între 70 și 320 minute) iar pierderea medie de sânge a fost de 550 ml (între 100 și 2300 ml); în ceea ce privește necesarul transfuzional, 18 din cele 57 paciente au necesitat administrarea de mese eritrocitare intraoperator, numărul mediu fiind 2 mese (între 1 și 4 mese eritrocitare)

#### Evoluția postoperatorie imediată

Evoluția postoperatorie imediată a fost evaluată prin investigarea morbidității și a mortalității în prima lună postoperatorie. Astfel, 17 din cele 57 paciente (29,8%) au suferit complicații în prima lună postoperator, trei dintre acestea decedând în primele 30 zile (5,2%). De menționat că nu a existat niciun deces intraoperator iar durata medie de spitalizare a fost de 10 zile (între 3 și 37 zile). Complicațiile postoperatorii au fost următoarele:

- Complicații grad I:
  - supurații de plagă sau eviscerații blocate - 2 cazuri, ambele au fost tratate conservator
  - ileus – 1 caz, tratat conservator
- Complicații grad II:
  - Pneumonie – 1 caz – a necesitat tratament antibiotic prelungit, nu a necesitat admisie în terapie intensivă și nici alte manevre invazive
  - Tromboză venoasă profundă – 2 cazuri – au necesitat suplimentarea tratamentului anticoagulant prin dublarea dozelor de enoxaparină și prelungirea acestui tratament 30 zile după externare, ulterior până la 6 luni postoperator paciențele au primit tratament anticoagulant oral
  - Fistule anastomotice colonice – 2 tratate conservator
  - Gastrită acută hemoragică – 1 caz – a necesitat administrarea de inhibitori de pompă de protoni pe injectomat

- Hematom pelvin – 1 caz – tratament conservator – transfuzii repetate, antibioterapie cu spectru larg pentru a evita suprainfectarea hematomului
- Complicații grad III:
  - Abces subfrenic ce a necesitat drenajul percutan – 1 caz. Pacienta a asociat și o pleurezie dreaptă ce a fost și ea drenată percutanat.
- Complicații grad IV:
  - Hemoperitoneu – 2 cazuri, 1 din ele a necesitat meșajul hemostatic cu reintervenție de demeșare la 48 ore postoperator.
  - Uroperitoneu post cistectomie parțială cu cistorafie – reintervenție în ziua 5 postoperator – evoluție favorabilă
- Complicații grad V
  - Ulcer gastric perforat – peritonită acută generalizată – reintervenție în ziua 10 postoperator – deces
  - Hemoperitoneu la 12 ore postoperator – a necesitat reintervenție de meșare, ulterior demeșare 48 ore, apariția crizelor de tip convulsii tonico-clonice (pacienta fiind cunoscută cu epilepsie) , deces la 24 ore după reintervenția de demeșare
  - Fistulă colonică anastomotică – reintervenție în ziua 7 postoperator, disfuncție multiplă de organ, deces în ziua 10 post intervenție inițială.

La momentul analizei distribuțiilor complicațiilor pe grupe de vârstă, am observat că acestea au fost raportate în opt cazuri cu vârsta de sub 60 ani și respectiv 8 cazuri cu vârsta de peste 60 ani ( $p=0,771$ ); cu toate acestea, complicațiile severe (de grad Dindo Clavien de peste 3) care au impus reintervenția chirurgicală au fost întâlnite într-un singur caz cu vârsta de sub 60 ani și respectiv în cinci cazuri cu vârsta de peste 60 ani. Mai mult decât atât trei din cele cinci paciente cu vârsta de peste 60 ani care au dezvoltat complicații severe au decedat în cursul primei luni postoperatorii în timp ce în grupul pacientelor cu vârsta de sub 60 ani nu s-a înregistrat niciun deces.

Rezultatele histopatologice au fost: adenocarcinoame seroase ovariene – 35 cazuri, adenocarcinoame cu celule clare – 7 cazuri, adenocarcinoame endometroide – 5 cazuri, adenocarcinoame mucinoase – 5 cazuri, carcinosarcoame – 2 cazuri, disgerminoame – 2 cazuri și respectiv carcinoame endometroide cu celule clare – 1 caz. În ceea ce privește gradele de diferențiere, au existat șase cazuri de tumori bine diferențiate, 15 cazuri cu diferențiere medie și 36 cazuri de tumori slab diferențiate.

La momentul analizei subgrupului pacientelor care au dezvoltat complicații postoperatorii, am observat că acestea au avut o vârstă semnificativ mai înaintată comparativ cu cele la care evoluția a fost necomplicată ( 68 versus 53 ani,  $p=0,0002$ ) și au prezentat în medie cel puțin două comorbidități asociate, cunoscute încă de la momentul preoperator. Așa cum era de așteptat, pacientele la care a fost necesară efectuarea a mai mult de două rezecții viscerale (asociate intervenției standard de histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie) au dezvoltat mai frecvent complicații postoperatorii ( $p=0,002$ ); surprinzător, localizarea viscerului rezecat (abdomen superior versus abdomen inferior) nu a influențat riscul de apariție a complicațiilor postoperatorii. Astfel, complicațiile au apărut la 12 din cele 40 paciente care au beneficiat de rezecții extinse și la nivelul abdomenului superior și respectiv la 4 din cele 17 cazuri la care rezecția a fost limitată la nivel pelvin ( $p=0,7529$ ). De asemenea, am observat că pacientele care au dezvoltat complicații postoperatorii au avut un IMC semnificativ mai mare comparativ cu cele a căror evoluție a fost necomplicată (  $37,5 \text{ kg/m}^2$  versus  $23,6 \text{ kg/m}^2$  ,  $p=0,002$ ) și respectiv un nivel seric al albuminei și proteinelor totale semnificativ mai mic (  $1,8 \text{ g/dl}$  versus  $3,7 \text{ g/dl}$  și respectiv  $4,1$  versus  $7,3 \text{ g/dl}$ ,  $p=0,001$  și respectiv  $p=0,0002$ ).

Cât despre posibila corelație dintre existența comorbidităților și extensia citoreducției în abdomenul superior, comorbiditățile au fost prezente la 13 din cele 40 paciente la care citoreducția s-a extins în abdomenul superior și respectiv la 9 din cele 17 paciente la care rezecția a fost limitată la abdomenul inferior ( $p=0,2338$ ). În concluzie preexistența comorbidităților asociate preoperator nu a limitat într-o manieră semnificativă statistic extensia chirurgiei de debulking la nivelul abdomenului superior.

În ceea ce privește durata spitalizării, aceasta a fost în medie de 7 zile pentru cazurile la care evoluția a fost una simplă și respectiv 23 zile pentru cazurile ce au dezvoltat complicații postoperatorii.

## **Concluzii**

Statusul clinic preoperator pare să influențeze într-o manieră semnificativă evoluția postoperatorie a pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar în stadii avansate. Astfel cele mai multe complicații sunt așteptate în rândul pacientelor vârstnice, obeze, care prezintă și alte comorbidități asociate și care au un nivel scăzut de albumine și proteine circulante. În timp ce factorul vârstă nu poate fi modificat, ceilalți pot fi corecți măcar în parte. Drept urmare, ameliorarea sau corectarea comorbidităților sau administrarea produselor hiperproteice pe cale enterală sau parenterală par a diminua riscul de apariție a complicațiilor imediat postoperatorii. Odată ce evoluția imediat postoperatorie a acestor paciente este mai simplă, acestea vor ajunge să beneficieze mai repede de administrarea tratamentului oncologic adjuvant, scăzând astfel riscul de apariție a recurenței și crescând prin urmare speranța de supraviețuire la distanță.

# **Influența hiponatremiei asupra evoluției imediate și la distanță a pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar în stadii avansate supuse citoreducției primare**

## **Introducere (ipoteza de cercetare)**

Hiponatremia reprezintă o tulburare hidroelectrolitică frecvent întâlnită la pacientele diagnosticate cu neoplasme ovariene avansate, prezența acesteia fiind explicată prin numeroase mecanisme cum ar fi secreția de vasopresină în exces de către celulele tumorale, deshidratarea și pierderea electrolitilor prin diaree sau vărsătură, incapacității de alimentare și hidratare corespunzătoare, prezenței extravazării lichidului intravascular în spațiul III (ascita) sau chiar și din cauza administrării diverselor tratamente (antiinflamatorii, diuretice sau chimioterapice). În acest context este lesne de înțeles de ce o mare parte din pacientele diagnosticate cu neoplasme de ovar prezintă cel puțin la un moment dat al evoluției lor un episod de hiponatremie. Având în vedere toate mecanismele enunțate mai sus care pot conduce la apariția acestei diselectrolitemii, am investigat dacă prezența hiponatremiei poate fi considerată ca factor de prognostic prost atât pentru evoluția postoperatorie imediată cât și la distanță a pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar. De asemenea am investigat dacă prezența preoperatorie a hiponatremiei este asociată cu un risc mai mare de debulking incomplet și, prin urmare ar putea fi considerată un criteriu identificarea preoperatorie a pacientelor cu neoplazie avansată care ar beneficia mai degrabă de chimioterapie neoadjuvantă decât de chirurgie per primam.

## **Material și metodă**

Datele celor 57 paciente supuse chirurgiei de debulking în perioada 2014-2020 au fost analizate într-o manieră retrospectivă. În toate cazurile s-a luat în considerare valoarea preoperatorie a natriului seric – obținută cu 24 ore înainte de efectuarea intervenției chirurgicale, hiponatremia fiind definită ca o valoare a sodiului seric de sub 135 mEq/l. De asemenea, înainte de introducerea în studiu a pacientelor a anamneză minuțioasă a avut ca scop excluderea administrării tratamentelor sistemice care au ca efect modificarea natremiei sistemice (de tipul unor clase de diuretice, a unor antidiabetice orale sau a anumitor clase de antiinflamatorii). Ulterior s-a utilizat modelul de hazard Cox pentru identificarea factorilor cu semnificație statistică; odată identificați, aceștia au fost introduși în analiza multivariată, diferența semnificativă statistic fiind considerată și în cazul analizei univariate ca și la cea

multivariată dacă o valoare a lui p de sub 0,05 a fost obținută. Analiza și curbele de supraviețuire au fost obținute și comparate prin metoda Kaplan Meyer.

## Rezultate

Valoarea medie a concentrației serice a sodiului preoperator a fost de 133 mEq/l, 36 cazuri prezentând hiponatremie iar restul de 21 cazuri prezentând valori normale ale sodiului seric. Vârsta medie a pacienților cu nivele normale ale sodiului preoperator a fost de 52,85 ani în timp ce vârsta medie a celor cu hiponatremie a fost de 58,47 ani ( $p=0,001$ ). Cât despre corelația dintre comorbiditățile asociate și nivelul preoperatoriv al sodiului, 12 din cele 35 cazuri care nu au prezentat comorbidități și respectiv 9 din cele 22 cazuri care au asociat comorbidități au prezentat un nivel normal al sodiului preoperator.

În ceea ce privește volumul ascitei determinat intraoperator, acesta a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților cu hiponatremie (1633 ml versus 490 ml,  $p=0,0001$ ). Cât despre corelația dintre tipul histopatologic și nivelul seric al sodiului, nici de această dată nu a putut fi stabilită o corelație semnificativă statistic ( $p=0,512$ ). Detalii privind nivelul preoperator al serului și diversele subtipuri histologice sunt reprezentate în figura 1.

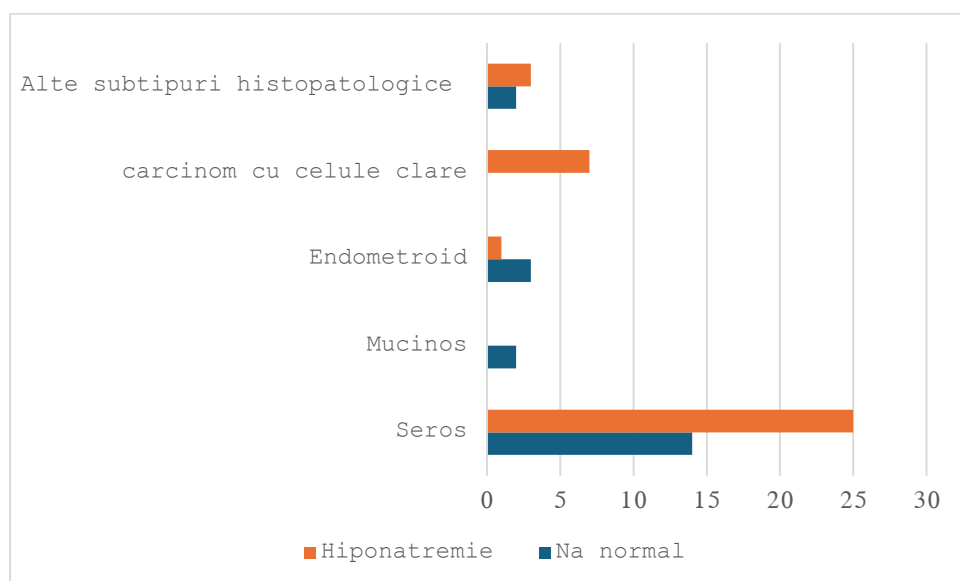


Figura 1: Distribuția celor 57 paciente în funcție de tipul histopatologic și de nivelul seric al sodiului preoperator.

În ceea ce privește relația dintre celelalte date biomorale ale lotului și concentrația preoperatorie a sodiului, aceasta este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Corelația dintre nivelul preoperator al sodiului seric și diverși parametri paraclinici dozați preoperator

	Hiponatremie	Valori normale ale Na seric	p
Nr cazuri	36	21	-
Vârsta medie (ani)	58,47	52,85	0,001
CA125 mediu (U/ml)	4252	561	0,0001
Hb (g/dl)	11,4	12,7	0,057
Albumina (g/dl)	3,6	4,09	0,001
Proteine serice totale (g/dl)	5,4	7,6	0,001
Limfocite	1193	1947	0,001
Monocite	782	403	0,001
Trombocite (/microl)	415582	285411	0,001
Neutrofile	5990	3780	0,01
LMR	1,85	5,31	0,001
PLR	408	162	0,002
NLR	5,5	2,05	0,001
SII	2431449	602143	< 0,00001
CRP (mg/l)	2,33	17,69	< 0,00001
CRP/albumină (mg/l)	0,08	0,61	< 0,00001
Status BRCA			
- Negativ	27	2	< 0,00001
- Pozitiv	9	19	

Următoarea analiză efectuată a fost cea între nivelul seric preoperator al sodiului și detaliile intra și postoperatorii. Rezultatele sunt prezentate în tabelul nr 2.

Tabelul 2: Corelația dintre nivelul seric al sodiului (preoperator) și datele intra și imediat postoperatorii.

	Hiponatremie	Na seric normal	p
Număr cazuri	36	21	-
Citoreducție în abdomenul superior			
- Da	25	15	1
- Nu	11	6	
PCI (valoare medie)	28	12	0,003
Tipul citoreducției:			
- Completă	26	20	0,0047
- incompletă	10	1	
Apariția complicațiilor postoperatorii	15	1	0,0025
Pierderea medie de sânge	890	1100	0,08
Necesitatea administrării meselor eritrocitare	2	3	0,45
Durata medie a intervenției chirurgicale	320	380	0,05
Durata medie a spitalizării	13,48	7,5	0,03

În ceea ce privește evoluția la distanță a acestor paciente, am observat că pacientele care au prezentat nivele serice scăzute ale sodiului preoperator au raportat o supraviețuire liberă de boală de 10,8 luni și respectiv o supraviețuire globală de 18,5 luni în timp ce cazurile cu nivele normale ale sodiului preoperator au raportat o supraviețuire liberă de boală de 31,4 luni și respectiv o supraviețuire globală de 49,7 luni, în ambele cazuri diferența fiind una semnificativă statistic ( $p < 0.0001$  și respectiv  $p = 0.0001$ ).

### Concluzii

Hipoantremia reprezintă un factor semnificativ de prognostic nefavorabil atât imediat cât și la distanță pentru pacientele diagnosticate cu neoplasme de ovar avansat. Astfel, în cazurile la care este identificat un nivel scăzut al natriului preoperator, este de așteptat ca extensia leziunilor neoplazice să fie una care să împiedice obținerea unui debulking maximal.



## **Influența statusului procoagulant asupra evoluției imediate și la distanță a neoplasmului de ovar avansat**

### **Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

În ultimele decade o atenție sporită s-a acordat cercetării posibilelor corelații dintre statusul coagulant al pacientelor și riscul de apariție și extensie al diverselor neoplazii. Astfel, pe lângă rolurile pozitive pe care le au trombocitele în protejarea integrității vasculare și prevenirea hemoragiilor, acestea par să participe activ și la răspunsul imun și inflamator al organismului și respectiv să fie corelate cu extensia diverselor procese neoplazice. Astfel, un număr crescut de trombocite pare să existe în circulația multor pacienți cu o perioadă de timp înainte ca acestea să fie diagnosticate cu diverse malignități. Prezența celulelor tumorale pare să conducă la secreția unei cantități crescute de interleukine de tipul IL6, IL3, IL1 și respectiv de factori de stimulare a coloniilor de granulocite – macrofage care vor conduce la rândul lor apariția unui număr crescut de trombocite circulante și respectiv de monocite. Odată indusă trombocitoza, aceasta pare să aibă un efect stimulant asupra diseminării și metastazării celulelor tumorale. Pornind de la aceste observații, în capitolul de față am studiat posibilele corelații dintre numărul trombocitelor circulante și evoluția imediată și respectiv la distanță a pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar avansate, obiectivul fiind acela de a demonstra existența unei relații de inversă proporționalitate între numărul trombocitelor circulante și supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți. Un obiectiv minor a fost acela de a evalua existența unei posibile corelații între numărul trombocitelor circulante și riscul de apariție a complicațiilor imediat postoperatorii.

### **Material și metodă**

Și de această dată am realizat o analiză retrospectivă a celor 57 pacienți supuse chirurgiei de debulking în Spitalul Clinic "Dr. I. Cantacuzino" în perioada 2014-2020, în toate cazurile luând în calcul numărul trombocitelor din prețuia intervenției chirurgicale. De asemenea, înainte de introducerea în studiu a pacientelor am cercetat antecedentele personale patologice ale pacientelor, cu scopul de a evita includerea în studiu a unor cazuri la care o posibilă trombocitoză ar putea avea alte cauze: antecedentele de splenectomie, antecedentele de boli hematologice sau administrarea pe termen lung a tratamentelor care ar putea avea ca efect secundar apariția trombocitozei. La momentul citoreducției primare s-a folosit curba ROC (receiver operating characteristic) și respectiv indexul Youden [maximum (sensitivity+specificity-1)] pentru a obține valoarea de cut off a numărului de trombocite care

să aibă capacitatea de predictibilitate a obținerii citoreducției maxime. Astfel, valoarea de cut-off a fost stabilită la 335.000, având o sensibilitate de 0,801 și o specificitate de 0,771

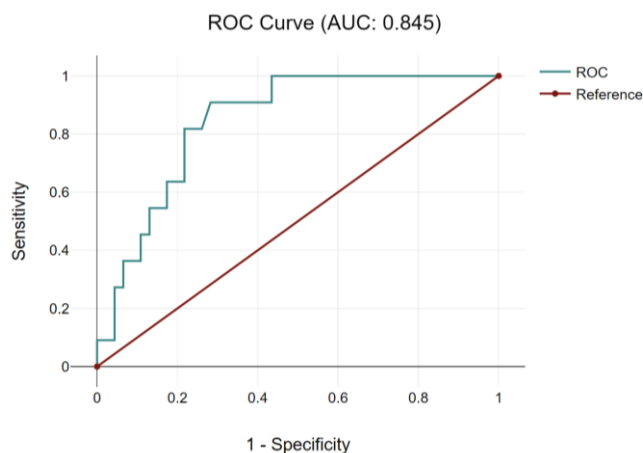


Figura 2: Curba ROC obținută pentru a determina valoarea de cut off a numărului de trombocite care are valoare predictivă asupra obținerii debulking-ului maximal - valoarea de cut off a fost stabilită la 335.000/microl, cu sensibilitate de 0,801, specificitate de 0,771 și aria de sub curbă de 0,845.

## Rezultate

La momentul citoreducției primare, numărul mediu de trombocite ciurculante a fost 367.624/microl (între 167.000 – 848.100/microl). Utilizând valoarea de cut off de 335.000/microl, lotul a fost împărțit în două grupuri: grupul pacienților la care valoarea preoperatorie a trombocitelor circulante a fost de sub 335.000 – 30 cazuri și respectiv cele la care numărul preoperator al trombocitelor a fost de peste 335.000 – 27 cazuri. Caracteristicile preoperatorii și intraoperatorii în funcție de numărul preoperator al plachetelor circulante sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul nr. 3: corelația dintre diverșii parametri preoperatori și intraoperatori și numărul preoperator al trombocitelor circulante la momentul citoreducției primare

Număr de cazuri	Numărul trombocitelor circulante		p
	< 335.000/microl (30 cazuri)	>335.000/microl (27 cazuri)	
Vârsta:			
<60 ani	18	13	0,43
>60 ani	12	14	

Tip histopatologic:			
- Seros	20	15	0,78
- Mucinos	2	3	
- Endometroid	4	1	
- Carcinom cu celule clare	0	7	
- Alte subtipuri	4	1	
Grad de diferențiere:			
- G1	5	1	0,33
- G2	12	3	
- G3	13	23	
Indice de carcinomatoză peritoneală:			
<10	12	2	0,001
10 -15	13	8	
>15	5	17	
Ascita – volum mediu - ml	1566	3222	0,0002
Hemoglobina (g/dl)	12,5	11,1	0,1
Albumina (g/dl)			
<3,5	13	18	0,11
>3,5	17	9	
Comorbidități:			
- Da	11	11	0,79
- Nu	19	16	
Tipul citoreducției:			0,0017
- Completă	29	17	
- incompletă	1	10	
Complicații postoperatorii:			0,07
- da	5	11	
- nu	25	16	
Număr total de pacienți	30	27	

Numărul mediu al trombocitelor circulante la momentul citoreducției primare în rândul pacienților la care s-a reușit efectuarea unui debulking maximal a fost de 383.000/microl, semnificativ mai mic comparativ cu cele la care debulking-ul a fost unul submaximal – 525.000/microl,  $p= 0,002$ . Așa cum era de așteptat, paciențele prezentând un număr mai mic

de trombocite au avut mai frecvent un indice de carcinomatoză peritoneală mai mic și un volum al ascitei semnificativ mai mic comparativ cu cele care au avut un număr mai mare de trombocite preoperator. Cât despre alte posibile corelații, nu a fost demonstrată nicio diferență semnificativă statistic între frecvența comorbidităților sau a complicațiilor postoperatorii și numărul preoperator al trombocitelor și respectiv între nivelul preoperator al trombocitelor și vârsta, tip și grad de diferențiere histopatologic, nivel seric al albuminei sau al hemoglobinei.

Corelația pozitivă dintre numărul preoperator al trombocitelor și volumul ascitei, extensia leziunilor de carcinomatoză peritoneală și respectiv tipul citoreducției s-a reflectat într-o manieră semnificativă statistic și asupra evoluției la distanță al acestui lot de pacienți.

Analiza de supraviețuire globală a demonstrat un beneficiu net în rândul pacienților la care numărul preoperator de trombocite a fost de sub 335.000/microl. Astfel, acestea au raportat o supraviețuire mediană de 21 luni în timp ce această valoare a fost de numai 10 luni pentru cazurile la care preoperator numărul trombocitelor circulante a fost de peste 335.000/microl – 21 luni versus 10 luni,  $p=0,002$  (Figura 3). Acest beneficiu a fost demonstrat și în ceea ce privește supraviețuirea liberă de boală (Figura 4).

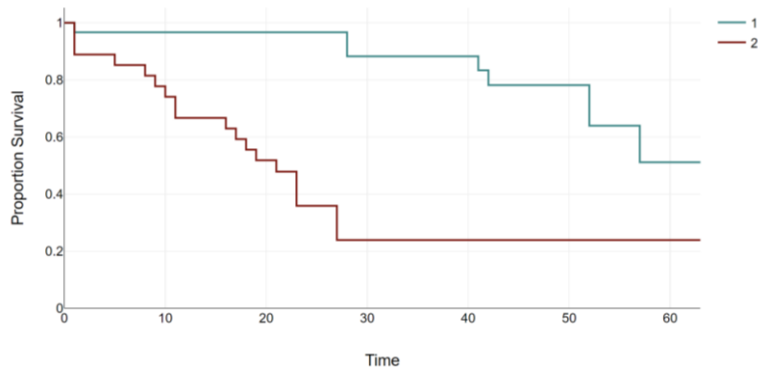


Figura 3: curbele de supraviețuire Kaplan Meyer pentru pacienți cu o valoare a trombocitelor preoperatorii de sub 335.000/microl (grupul 1) și respectiv de peste 335.000/microl (grupul 2) demonstrând un beneficiu net în favoarea primului grup - 21 luni versus 10 luni,  $p=0,002$ .

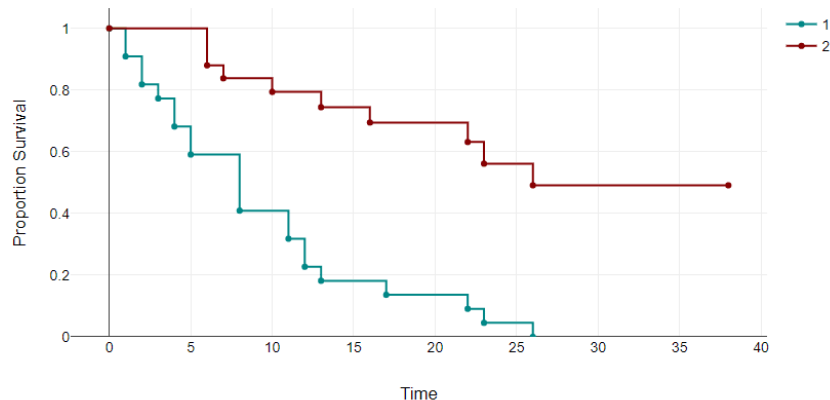


Figura 4: curbele Kaplan Meyer de supraviețuire liberă de boală pentru paciente cu o valoare a trombocitelor preoperatorii de sub 335.000/microl (grupul 1) și respectiv de peste 335.000/microl (grupul 2) demonstrând și de această dată un beneficiu net în favoarea primului grup - 18 luni versus 9 luni,  $p=0,001$ .

### Concluzii

Pacientele cu neoplasme de ovar par a avea un status procoagulant marcat, acesta fiind demonstrat prin existența unui număr crescut de plachete circulante, severitatea prognosticului fiind corelat într-o manieră direct proporțională cu numărul plachetelor circulante. Mecanismele exacte nu sunt cunoscute dar se bănuiește că acestea țin de existența interleukinelor circulante și a factorilor de creștere. Odată înțeleasă patogenia acestor mecanisme, se creează premisele utilizării unor noi linii terapeutice, adresate atât interleukinelor circulante cât și factorilor de creștere și respectiv trombocitelor în sine.

## **Influența statusului proinflamator asupra evoluției imediate și la distanță a neoplasmului de ovar avansat**

### **Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Având în vedere că în ciuda dezvoltării tehnicilor imagistice, un număr mare de neoplasme de ovar nu sunt diagnosticate decât direct în stadii avansate, atenția cercetătorilor a fost concentrată în a investiga în ce măsură investigațiile bioumorale preoperatorii pot da informații asupra stadiului și extensiei diverselor procese neoplazice cu punct de plecare ovarian. Pornind astfel de la observația conform căreia existența unei stări de inflamație cronică poate predispuce la apariția și accelerarea procesului de oncogeneză, în lucrarea de față am investigat existența unei posibile corelații dintre componentele hemogramei care sunt răspunzătoare de statusul inflamator și extensia procesului neoplazic pe un lot de 57 paciente supuse citoreducției primare în perioada 2014-2020. Astfel, am pornit de la ipoteza conform căreia existența unui număr mare de celule sintetizatoare de citokine și factori de creștere tumorali de tipul neutrofilelor sau al monocitelor în asociere cu un număr scăzut al limfocitelor circulante (care au un rol binecunoscut în ceea ce privește apărarea împotriva diseminării neoplazice) pot reprezenta un factor de prognostic în cazul neoplasmelor ovariene avansate; mai mult decât atât, am investigat dacă acești parametri influențează atât evoluția imediată postoperatorie cât și pe cea la distanță.

### **Material și metodă**

Criteriile de includere au fost: vârsta de peste 18 ani, diagnosticul final confirmat anatomopatologic de neoplasm de ovar stadiile IIIC-IV FIGO, histologie epitelială a neoplaziei ovariene și intervenția chirurgicală ca prim gest terapeutic. Pacientele cu vârsta de sub 18 ani, cu alte histologii decât cele epiteliale, la care anatomia patologică nu a putut confirma măcar stadiul IIIC de boală, care fuseseră supuse chimioterapiei neoadjuvante precum și cele cu istoric de boli autoimune sau hematologice au fost excluse și de ceașă dată din studiu. În toate cazurile au fost incluse în studiu datele cu privire la hemogramele din preziua operației, precum și cele cu privire la nivelul seric al CA 125, al albuminei și respectiv al proteinei C reactive au fost analizate. În ceea ce privește radicalitatea a citoreducției, aceasta a fost considerată ca fiind completă dacă nu a existat volum tumoral rezidual vizibil la momentul intervenției chirurgicale și respectiv incompletă dacă a existat volum tumoral rezidual macroscopic vizibil la sfârșitul intervenției chirurgicale. Complicațiile survenite în prima lună postoperator au fost considerate ca și complicații precoce și au fost clasificate conform scalei Dindo-Clavien. Ulterior am folosit

Receiver Operating Characteristic (ROC) și respectiv indicele Youden [maximum (sensibilitate + specificitate-1)] pentru a obține valorile prag ce ar putea avea valoare predictivă pozitivă asupra posibilității obținerii debulkingului maximal.

Astfel, principalii parametri investigați au fost indexul inflamator sistemic (systemic inflammatory index – SII) definit ca fiind raportul dintre produsul plachete x neutrofile și respectiv limfocite circulante (plachete x neutrofile / limfocite), raportul neutrofile/limfocite (neutrophil/lympocyte ratio – NLR), raportul monocite/limfocite (monocyte/lymphocyte ratio – MLR) și respectiv raportul trombocite limfocite (platelet/lymphocyte ratio – PLR). AUC pentru parametrii citați mai sus sunt prezentate în figura de mai jos.

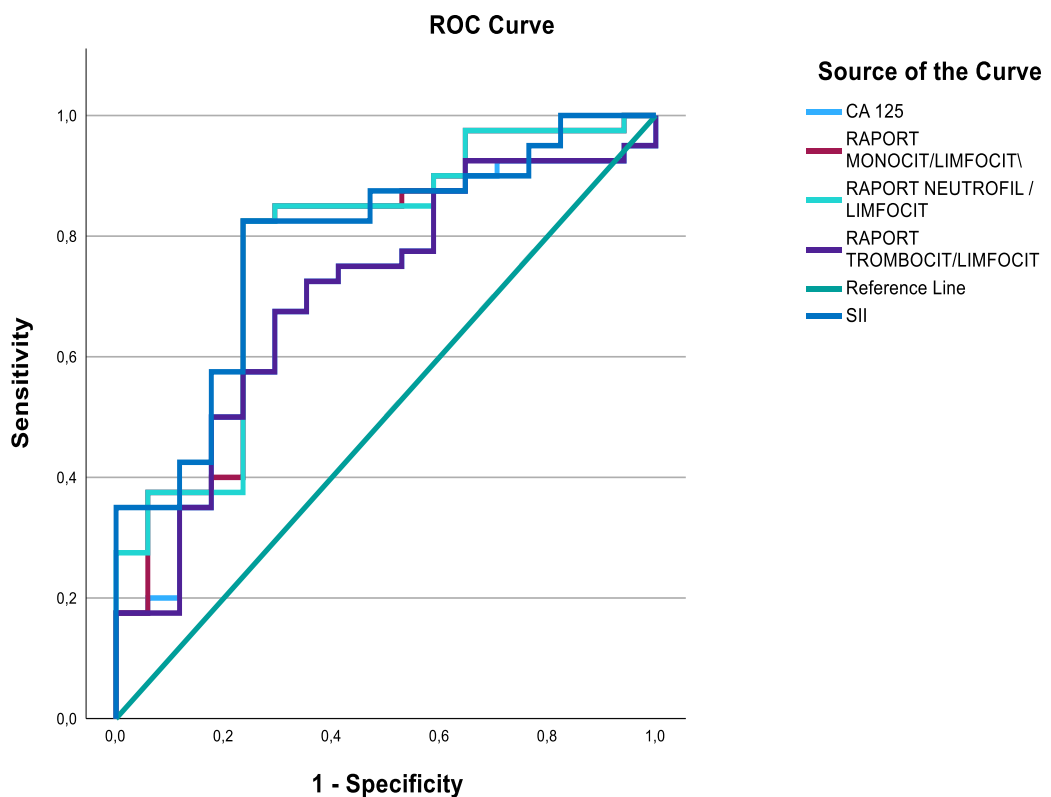


Figura 5: ROC si AUC pentru CA125, MLR, NLR, PLR, SII

## Rezultate

Datele demografice ale lotului de 57 paciente au fost prezentate în capitolele anterioare, vârsta medie fiind de 56 ani (între 25-83 ani); luând în calcul o valoare de cut off a vârstei de 60 ani, aceasta a fost corelată cu semnificativ mai multe comorbidități în rândul pacientelor vârstnice comparativ cu cele cu vârsta de sub 60 ani ( 17 din cele 26 cu vârsta de peste 60 ani și respectiv 5 din cele 31 cazuri cu vârsta de sub 60 ani având astfel de boli asociate,  $p < 0,0001$ ).

Cât despre influența vârstei asupra tipului citoreducției, nu a putut fi demonstrată o corelație semnificativă între cei doi parametri, deși debulkingul complet a fost mai frecvent întâlnit în rândul pacienților cu vârsta de sub 60 ani ( $p=0,08$ ). Cât despre complicațiile postoperatorii precoce, deși acestea au avut frecvențe comparabile între cele două grupe de vârstă, la momentul analizării exclusiv a complicațiilor severe (definite a avea un grad Dindo Clavien de peste 3), acestea au fost semnificativ mai frecvente în rândul pacienților vârstnice: mai mult decât atât, toate cele trei decese ce au fost raportate în lotul studiat în prima lună postoperator au fost înregistrate la pacientele vârstnice.

Aceste date vin să demonstreze că deși vârsta în sine nu a influențat radicalitatea citoreducțiilor, asocierea comorbidităților severe la vârste de peste 60 ani pare să influențeze într-o manieră decisivă evoluția postoperatorie a acestor paciente, putând conduce și la decesul lor în prima lună postoperator. Drept urmare, suntem îndreptățiți să concluzionăm că existența comorbidităților severe și nu vârsta ca atare ar trebui să dicteze extensia gesturilor chirurgicale.

Ulterior am analizat informațiile biumorale pentru fiecare caz în parte și am demonstrat că valoarea medie a hemoglobinei a fost de 11,8 g/dl (între 7,8 -16,1 g/dl), valoarea medie a plachetelor a fost de 367624/microl (între 167000-848100/microl), cea a neutrofilelor a fost de 5176/microl (între 1475-12980/microl) cea a limfocitelor a fost de 1471/microl (între 472-3120/microl), cea a monocitelor a fost de 643/microl (între 138-1520/microl) iar a SII a fost de 1757495 (între 204265-7548167).

Utilizând valorile de cut off determinat mai sus, am împărțit pacientele în câte două grupe astfel: 20 paciente cu valoarea SII sub 841.000 și respectiv 37 paciente cu valoarea SII de peste 841.000, 17 paciente cu valoarea NLR sub 2,7 și respectiv 40 cu NLR de peste 2,7, 21 cazuri cu valoarea MLR de sub 0,25 și respectiv 36 cazuri cu valoarea MLR de peste acest prag, 23 cazuri cu valoarea PLR de sub 200 și respectiv 34 cazuri cu PLR de peste 200 și 25 cazuri cu valoarea CA 125 de sub 780U/l și respectiv 32 cazuri cu valoarea CA125 mai mare de 780 U/l. La momentul efectuării analizei de supraviețuire, am demonstrat că pacientele diagnosticate cu neoplazii ovariene cu status proinflamator crescut au raportat constant o evoluție la distanță semnificativ mai nefavorabilă comparativ cu cea înregistrată la cazurile la care a existat un nivel mai scăzut al inflamației sistemice, această evoluție fiind tradusă atât printr-o perioadă liberă de boală cât și printr-o supraviețuire globală mai mică.

Astfel, pacientele cu valori crescute ale CA 125 au raportat o supraviețuire medie de 16,97 luni în timp ce cele cu valori de sub 780U/l au raportat o supraviețuire medie de 43,61



luni,  $p=0,001$ , cele cu valori crescute ale MLR au avut o supraviețuire medie de 15,62 luni, semnificativ mai mică comparativ cu cele care au avut valori mai mici ale MLR preoperator (și la care supraviețuirea medie a fost de 45 luni,  $p=0,001$ ), cele la care valoarea preoperatorie a NLR a fost mare au raportat o supraviețuire de 15 luni, semnificativ mai mică comparativ cu a celor cu a NLR mică – 44,2 luni,  $p=0,001$ , cele cu PLR mare au raportat o supraviețuire medie de 17 luni, semnificativ mai mică comparativ cu cele cu PLR mic preoperator (43,6 luni,  $p=0,0001$ ) în timp ce pacientele cu SII mare au avut o supraviețuire medie de numai 15 luni, semnificativ mai mică comparativ cu cele cu SII mic – la care supraviețuirea medie a fost de 44 luni,  $p=0,001$ . Aceste diferențe au fost regăsite și la momentul calculării perioadei libere de boală. Astfel, pacientele cu CA 125, MLR; NLR, PLR și respectiv SII mari au beneficiat de o supraviețuire liberă de boală medie de 11 luni, 12 luni, 13 luni, 14 luni și respectiv 12 luni în timp ce cazurile cu valori mai scăzute ale acestor parametri au beneficiat de supraviețuire liberă de boală semnificativ mai mare – de 28 luni, 33 luni, 30 luni, 28 luni și respectiv 31 luni ( $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,006$  respectiv).

### **Concluzii**

Decelarea unor valori crescute preoperator ale markerilor inflamatori este corelată de cele mai multe ori cu o extensie mare a bolii și, drept urmare ar trebui să reprezinte un criteriu de excludere al pacienților de la chirurgie ca primă alternativă terapeutică.

## **Corelația dintre statusul nutrițional și cel proinflamator în cazul pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar avansate**

### **Introducere și ipoteza de cercetare**

Pornind de la observațiile de mai sus conform cărora statusul inflamator al pacientelor influențează într-o manieră semnificativă statistic evoluția la distanță a pacientelor cu neoplasme ovariene avansate din cauza faptului că statusul inflamator ridicat este corelat cu sinteza în cantități mari a citokinelor de tipul interleukinei 1 și respectiv a interleukinei 6 precum și a factorilor de creștere tumorală, am încercat să vedem ce alte corelații se pot stabili între diverșii parametri inflamatori, statusul nutrițional și evoluția pe termen mediu și lung a pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar în stadii avansate. Astfel, de această dată ne-am concentrat atenția asupra unei posibile corelații dintre proteina C reactivă (*C reactive protein – CRP*), proteină de fază acută a cărei sinteză este modulată de interleukinele 1 și 6 și albumină, care reprezintă poate cel mai adecvat indicator al stării de nutriție a pacientului. Alte scoruri de prognostic care iau în calcul atât statusul inflamator cât și cel nutrițional sunt scorul Glasgow, scorul Glasgow modificat și respectiv indexul de prognostic nutrițional. Drept urmare, de această dată ipoteza de cercetare se referă la existența unei corelații între valorile crescute ale raportului CRP/albumină, a scorului Glasgow, a scorului Glasgow modificat și respectiv a unor valori scăzute ale indexului de prognostic nutrițional și evoluția la distanță a pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar.

### **Material și metodă**

Și de această dată, lotul de studiu a inclus cele 57 paciente supuse citoreducției primare, lotul fiind alcătuit după analizarea atentă a istoricului fiecărei paciente, cu scopul de a nu include și posibile cazuri cu un istoric recent de alte evenimente acute care ar putea cauza existența unui nivel seric crescut al CRP. În toate cazurile am analizat nivelul preoperator al CRP și respectiv al albuminei serice, dozate cu 24 -48 ore înainte de efectuarea intervenției chirurgicale. Ulterior am determinat valoarea de cut-off a raportului CRP/albumină, evenimentul țintă fiind obținerea citoreducției complete. Astfel, valoarea prag a acestui raporta fost stabilită la 0,05, cu o sensibilitate de 0,8, 1-specificitate de 0,75 și respectiv cu o arie de sub curbă de 0,784. Scorul de prognostic Glasgow a fost calculat tot în funcție de valorile preoperatorii ale CRP și respectiv ale albuminei astfel: CRP mai mic sau egal cu 10 mg/l, albumina mai mare sau egal cu 35 g/l – 0 puncte, CRP sub 10 mg/l, albumina sub 35 g/l 1

punct, CRP peste 10 mg/l și albumina peste 35 g/l – 1 punct și CRP peste 10 mg/l și albumina sub 35 g/l 2 puncte. În cazul scorului Glasgow modificat, pacientele încadrate în cea de-a doua categorie sunt cotate tot cu 0 puncte în loc de 1 punct. Indicele de prognostic nutrițional a fost calculat astfel: albumina (g/l)+5\*nr total de limfocite\*109 /l și a primit 0 puncte dacă valoarea sa a fost de peste 48 și respectiv 1 punct dacă această valoare a fost de sub 48.

## Rezultate

Luând 0,05 ca valoare de cut off pentru raportul CRP/albumină, cele 57 paciente au fost împărțite în două grupe: cele cu valoarea raportului CRP/albumină de sub 0,05 – 9 cazuri și respectiv cele cu valoarea acestui raport de peste 0,05 – 48 cazuri. Per total, pe întreg lotul studiat, valoarea medie a raportului CRP/albumină a fost de 0,41 (variind între 0,02-1,56), valoarea medie a nivelului seric de albumină a fost de 3,2 g/dl (între 1,6 și 4,4 g/dl) iar valoarea medie a CRP a fost de 11 g/dl (între 2 și 11 g/dl). La momentul analizei corelațiilor dintre extensia rezecțiilor și valorile preoperatorii ale raportului CRP/albumină, am observat că extensia bolii la nivelul abdomenului superior și necesitatea efectuării rezecțiilor la acest nivel nu a fost corelată cu un nivel mai mare al raportului CRP/albumină, semn că invazia în abdomenul superior nu trebuie considerată ca fiind semnul unei biologii tumorale mai agresive ci doar a unui proces neoplazic ce a prezentat o evoluție mai îndelungată în timp.

În ceea ce privește datele referitoare la tipurile și subtipurile histopatologice, am observat că pacientele la care s-a confirmat histologia nonseroasă au avut mult mai frecvent un nivel seric mai mare al raportului CRP/albumină. Cât despre corelația între acest parametru și gradul de diferențiere, deși subtipurile slab diferențiate au avut mai frecvent o valoare crescută a raportului CRP/albumină preoperator, acest fapt nu a avut semnificație statistică. La momentul analizei posibilei corelații între dimensiunea maximă a tumorii și valoarea raportului CRP/albumină și respectiv statusul ganglionilor limfatici și acest raport, nu a reușit existența unei corelații semnificative statistic.

Cât despre complicațiile postoperatorii imediate, acestea au fost înregistrate în totalitate în rândul pacientelor cu valori crescute ale raportului CRP/albumină, acest fapt având semnificație statistică marginală ( $p=0,0495$ ).

La momentul analizei evoluției la distanță, am observat că pacientele cu valori preoperatorii mici ale raportului CRP/albumină au avut o supraviețuire globală medie semnificativ mai mare comparativ cu cele la care acest raport a fost de sub 0,05 ( 6 luni versus 9 luni,  $p=0,01$ ) (figura 12.2). Interesant însă, când am analizat posibila corelație dintre raportul

CRP/albumină și perioada liberă de boală, deși pacientele cu raport mic preoperator au avut o perioadă liberă de boală mai mare, acest fapt a fost marginal semnificativ statistic (14 luni versus 6 luni,  $p=0,05$ ) (figura 12.3).

Ulterior am analizat posibila corelație dintre statusul nutrițional și cel inflamator prin prisma scorului Glasgow, a scorului Glasgow modificat și respectiv a indexului de prognostic nutrițional. Astfel, conform scorului Glasgow, 19 paciente au avut scor 0, 21 paciente au avut scor 1 iar restul de 17 cazuri au avut scor 2. Conform scorului Glasgow modificat 32 paciente au avut scor 0, 8 au avut scor 1 iar restul de 17 au avut scor 2 iar conform indexului de prognostic nutrițional (PNI) au existat 39 paciente cu  $PNI < 48$  care au primit 1 punct și respectiv 18 paciente cu  $PNI > 48$  care au primit 0 puncte. Analiza diversilor parametri preoperatori, intraoperatori și postoperatori pe grupe de prognostic conform celor trei scoruri prezentate mai sus sunt prezentate în tabelele de mai jos.

Tabelul 3: distribuția diversilor parametri perioperatori în funcție de valoarea scorului Glasgow.

Parametru/nr cazuri	SG0	SG1	SG2	p
Vârsta (ani, valoare medie)	52,8	52,9	64,6	0,005
CA125 (U/dl)	547	2317	6223	0,0001
Ascită (ml, valoare medie)	1610	2009	3600	0,0002
NLR	2,1	3,6	7,3	0,0001
PLR	162	310	499	0,0001
MLR	0,24	0,45	1	0,0001
SII	634924	1383884	3532475	0,0004
Proteine serice totale (g/dl)	7,1	6,3	4,3	0,0001
Hb (g/dl)	12,9	12,2	10,2	0,03
CRP/Albumină	0,07	0,3	0,93	0,0001
Perioadă liberă de boală (medie, luni)	35	18	6	0,04
Supraviețuire medie globală (luni)	42	27	12	0,044

Așa cum reiese din tabelul de mai sus, a existat corelație semnificativă statistic între scorul Glasgow și ceilalți parametri bioumorali care traduc statusul inflamator și nutrițional al acestor paciente, demonstrând astfel din nou corelația strânsă dintre cele două clase de variabile

(care definesc răspunsul inflamator sistemic și respectiv statusul nutrițional al pacientei). Am continuat analiza corelației dintre statusul inflamator și cel nutrițional prin urmărirea distribuției diversilor parametri în funcție de scorul Glasgow modificat (SGM) (tabelul 4) și respectiv de indexul de prognostic nutrițional (PNI).

Tabelul 4: corelația dintre SGM și datele demografice, bioumorale și de supraviețuire ale lotului studiat

Parametru/nr cazuri	SGM			
	0	1	2	p
Vârsta (ani, valoare medie)	51	58	64	0,02
CA125 (U/dl)	1014	3324	6223	0,0001
Ascită (ml, valoare medie)	1618	2625	3600	0,0001
NLR	2,6	4,13	7,36	0,001
MLR	0,29	0,61	1	0,001
SII	808231	1782716	3532475	0,001
CRP/albumina	0,14	0,41	0,94	0,02
Proteine serice totale (g/dl)	6,68	6,93	4,39	0,01
Hb (g/dl)	12,75	11,79	10,29	0,08
Perioadă liberă de boală (medie, luni)	31	13	6	0,001
Supraviețuire medie globală (luni)	50	19	12	0,001

Și de această dată am obținut corelații semnificative statistic în ceea ce privește valoarea SGM și diverși alți parametri ce arată statusul nutrițional și respectiv statusul inflamator. Astfel, așa cum reiese din tabelul de mai sus, pacientele cu SGM mare au avut nivelul CA125, NLR, MLR, SII, CRP/albumină semnificativ mai mari comparativ cu cele cu SGM mic. Interesant însă, de această dată, deși nivelul hemoglobinei a fost mai mare la cele cu scor 0, față de cele cu scor 1 și respectiv cu scor 2, diferența nu a fost una semnificativă statistic. Pacientele cu scor 0 (adică cele care au avut un status nutrițional și imunitar bun) au fost de regulă mai tinere (deși diferența de vârstă nu a fost una semnificativă statistic) și au avut mai puține comorbidități asociate.

La momentul analizei impactului PNI asupra evoluției perioperatorii, am observat că deși nu a existat o corelație semnificativă statistic între PNI și stadiile FIGO mai avansate ( $p=1$ ), se pare că pacientele din primul grup au prezentat leziuni mai puțin extinse comparativ cu cele din grupul al doilea (traduse printr-un nivel seric al CA125, un volum al ascitei măsurate intraoperator și un indice de carcinomatoză peritoneală semnificativ mai mic). Interesant însă, deși de această dată nu a existat o corelație semnificativă între valoarea PNI și subtipul histopatologic, se pare că tumorile bine diferențiate au avut mai frecvent un PNI mai mare, corelație care s-a păstrat și în ceea ce privește prezența metastazelor limfatice. Acest lucru dovedește încă o dată importanța limfocitelor în ceea ce privește diseminarea limfatică, pacientele care au prezentat un număr mai mare de limfocite având automat o valoare mai mare a PNI și un risc semnificativ mai mic de apariție a metastazelor limfatice.

Similar cu datele obținute la momentul analizării celorlalte scoruri de nutriție, pacientele cu PNI mare au avut un răspuns inflamator sistemic semnificativ mai răsunător, acesta fiind tradus prin valori mult mai mari ale NLR, PLR, MLR și SII și respectiv un status nutrițional definit printr-un nivel seric al proteinelor totale mult mai scăzut (7,19 g/dl față de 5,49 g/dl,  $p=0,018$ ). Surprinzător însă, nici de această dată nu am obținut o corelație semnificativă statistic între nivelul seric al hemoglobinei și PNI, deși ne-am fi așteptat ca pacientele denutrite și cu un nivel seric al inflamației mai mare să aibă un nivel mult mai scăzut al hemoglobinei preoperatorii comparativ cu restul grupului. Acest lucru poate fi explicat însă prin existența unor multiple alte mecanisme care să explice existența anemiei în bolile neoplazice. Când despre necesitatea practicării rezecțiilor extinse în abdomenul superior, acestea au fost comparabile între cele două grupe demonstrând astfel încă o dată că tumorile cu extensie în abdomenul superior nu prezintă o biologie mai agresivă (nu influențează într-o manieră semnificativă statusul imunitar al gazdei și nu induc imunosupresie).

În momentul analizei evoluției imediat postoperatorii, așa cum era de așteptat, pacientele cu un status nutrițional precar și respectiv cu un statut protector mai slab (cauzat de un număr mai mic al limfocitelor circulante) au dezvoltat mult mai frecvent complicații postoperatorii; mai mult decât atât, toate cazurile de deces din primele 30 zile postoperator s-au înregistrat în rândul pacientelor cu PNI mic (respectiv cu scor PNI=1).

### **Concluzii**

Statusul nutrițional și cel inflamator se găsesc într-o inter-relație strânsă în cazul pacientelor diagnosticate cu neoplazii ovariene avansate, acestea dând informații prețioase cu privire la prognosticul la distanță al acestor cazuri.

## **Corelația dintre statusul procoagulant și cel proinflamator în cazul pacientelor diagnosticate cu neoplasme de ovar avansate**

### **Introducere (ipoteza de cercetare)**

Așa cum am demonstrat în subcapitolele anterioare, se pare că există o corelație extrem de importantă între statusul procoagulant al pacientelor diagnosticate cu neoplazii de ovar și evoluția lor la distanță, atât complicațiile perioperatorii cât și ratele de supraviețuire fiind semnificativ scăzute în cazul pacientelor care prezintă un număr mare al plachetelor circulante la determinările preoperatorii. Ulterior, la momentul analizei impactului statusului proinflamator asupra evoluției lotului de studiat, am demonstrat din nou că existența unui status proinflamator accentuat (demonstrat prin existența unor valori crescute ale NLR,MLR, SII, CRP) sunt asociate invariabil cu un prognostic nefavorabil pe termen lung. Odată demonstrate aceste aspecte, în acest subcapitol am investigat posibilele corelații dintre statusul procoagulant și cel proinflamator precum și maniera în care cele două, cumulate ar putea fi considerate ca factori de prognostic pe termen mediu și lung în cazul neoplaziilor ovariene avansate.

### **Material și metodă**

Și de această dată lotul studiat a inclus cele 57 paciente supuse citoreducției primare în spitalul Clinic Cantacuzino, la toate tentându-se citoreducția completă, chirurgia fiind primul gest terapeutic. Ca și în studiile precedente, am luat în calcul datele obținute din hemogramele pacientelor, toate fiind recoltate cu 24 ore înainte de intervenția chirurgicală. Și de această dată ne-am asigurat că nici una din pacientele incluse în studiu nu au avut antecedente care ar putea influența într-o manieră semnificativă numărul preoperator al leucocitelor și trombocitelor – de tipul bolilor hematologice, splenectomiei, administrării prelungite de corticoizi sau stări septice importante în antecedentele recente. Ulterior am investigat dacă se poate stabili o corelație între statusul proinflamator, cel procoagulant și prognosticul imediat și la distanță al acestor paciente. Astfel, valoarea de cut off pentru raportul PLR a fost stabilită la 350, cu o sensibilitate de 0,9, 1-specificitate de 0,78 și respectiv aria de sub curbă de 0,78).

### **Rezultate**

Utilizând valoarea de cut off de 350 pentru PLR, am împărțit grupul de 57 paciente în două subgrupuri: cele cu PLR<350 (37 cazuri) și respectiv cele cu PLR>350 (20 cazuri). Ulterior am analizat datele clinicobiologice ale pacienților din cele două grupe (tabelul 5).

Tabelul 5: Corelația dintre nivelul preoperator al PLR și datele clinice, biologice și anatomopatologice ale pacientelor supuse citoreducției primare.

	PLR<350	PLR>350	P
Număr cazuri	37	20	
Vârstă (ani, valoare medie)	53	62	P=0,015
Stadiu FIGO:			
- IIC	36	17	P=0,119
- IV	1	3	
Rezultat histopatologic:			P=0,539
- Seros	26	13	
- Endometroid	3	1	
- Mucinos	2	1	
- Carcinom cu celule clare	5 1	1 4	
- Alte histologii			
Grad de diferențiere			P=0,449
- I	4	2	
- II	12	3	
- III	21	15	
Tipul citoreducției:			
- R0	36	9	P<0,000001
- R1	1	13	
Complicații postoperatorii:			
- Da	4	10	P=0,0026
- Nu	33	10	
Comorbidități asociate:			P=0,9
- da	14	8	
- Nu	23	12	
Durata medie a spitalizării (zile)	10,3	10,5	P=0,9
CA125 (U/ml, medie)	334	2518	P<0,001
plachete (*1000/microL, medie)	312575	469466	P<0,001
Limfocite (/microL, medie)	1781	897	P<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,39	10,34	P=0,004



Așa cum se poate observa din tabelul 12, pacientele cu valori mai mici ale PLR au fost semnificativ mai tinere și au avut o rată semnificativ mai mică a complicațiilor postoperatorii. Chiar și așa însă, durata spitalizării a fost similară între cele două subgrupe ale lotului studiat. La momentul analizei corelației dintre PLR și alți parametri bioumoralii, am observat că pacientele cu valori mai mici ale PLR au avut valori semnificativ mai mici ale CA125, ale plachetelor circulante, ale limfocitelor și respectiv ale hemoglobinei.

Ulterior, la momentul calculării supraviețuirii la distanță, am observat că pacientele cu PLR mari au avut o evoluție semnificativ mai nefavorabilă comparativ cu cele la care PLR a fost de sub 350. Astfel, pacientele cu PLR mare au avut o supraviețuire liberă de boală de numai 7,7 luni (95% confidence interval [CI] 6,5-10,4 luni) în timp ce cele cu PLR scăzut au avut o supraviețuire liberă de boală de 22,5 luni, 95% confidence interval [CI] 20,1-29,3 luni). Diferența s-a păstrat semnificativă statistic și în cazul analizei supraviețuirii globale, aceasta fiind de 38,89 luni (95% confidence interval [CI] 31-43 luni) pentru pacientele cu PLR mic și respectiv 13,7 luni pentru cele cu PLR mare 95% confidence interval [CI] 11,2-16,4 luni) ( $p=0,01$ ).

### **Concluzii**

Bazându-ne pe informațiile prezentate mai sus, putem concluziona că există o corelație importantă între sistemul imun, statusul inflamator și cel procoagulant în cazul lotului studiat; drept urmare putem concluziona că pacientele la care există un răspuns inflamator excesiv în asociere cu un status procoagulant semnificativ au toate premisele să aibă o evoluție dificilă atât imediat postoperatorie cât și la distanță după intervențiile chirurgicale de debulking.

## **Corelația dintre variabilele din formula leucocitară și riscul de apariție a metastazelor limfatice**

### **Introducere și ipoteza de cercetare**

În capitolele anterioare am demonstrat că nu toate elementele formulei leucocitare par să acționeze sinergic în crearea unui prognostic nefavorabil; astfel, în timp ce monocitele și neutrofilele par să aibă o acțiune puternic carcinogenetică prin eliberarea în circulație a diverșilor factori de creștere tumorali și a citokinelor, limfocitele par să joace un rol central în susținerea răspunsului imun și în prevenirea diseminării tumorale. Pornind de la aceste observații am încercat să aflăm în ce proporție diversele elemente din formula leucocitară sunt capabile să influențeze evoluția pe termen mediu și lung a pacienților cu neoplasme de ovar. Odată identificate aceste elemente, am analizat care este pattern-ul prin care acestea conduc la apariția bolii metastatice.

### **Material și metodă**

De data aceasta am calculat valorile de cut off pentru raportul MLR și respectiv NLR pentru a avea valoare predictivă asupra supraviețuirii, tot prin intermediul curbelor ROC. Ulterior, pe baza valorilor de cut off obținute prin această metodă am împărțit grupul de studiu în câte două grupe și am studiat diversele pattern-uri de metastazare. Așadar, se pare că parametrul cu cea mai mare putere statistică a fost MLR (cu o arie de sub curbă de 0,783, sensibilitate de 0,76, 1-sensibilitate de 0,43, valoarea de cut off fiind stabilită la 0,32), urmat de NLR (cu o arie de sub curbă de 0,78, sensibilitate de 0,8, 1-specificitate = 0,438, valoarea de cut off fiind 3,39).

### **Rezultate**

Bazat pe numărul valoarea preoperatorie a MLR, utilizând valoarea de cut off de 0,32, lotul inițial de pacienți a fost împărțit în două grupe, cel cu valoarea MLR sub cea de cut off – care a inclus 25 pacienți și respectiv cele cu valori mai mari ale MLR – care au inclus 32 pacienți. Caracteristicile clinicodemografice ale celor două grupe sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 6. Caracteristicile clinicodemografice ale celor două grupe

Parametru	MLR<0,32 (n=25 cazuri)	MLR>0,32 (n=32 cazuri)	p
Vârsta (medie, ani)	51,52	60,22	0,2
CA125 (u/dl)	513	4751	0,003
Ascita (ml)	2456	3050	0,2
Albumina serică (g/dl)	6,8	2,9	0,001
Proteine serice totale (g/dl)	6,9	5,3	0,018
Hemoglobina (g/dl)	12,5	11,3	0,8
Trombocite	380784	435468	0,6
PLR	158,81	441,46	0,02
NLR	2,19	5,84	0,01
WBC (/microl)	9113	10868	0,858
CRP/albumina	0,11	0,66	0,022
Comorbidități asociate:			
- Da	9	13	0,29
- Nu	16	19	
Complicații postoperatorii:			0,02
- Da	3	13	
- Nu	22	19	
Metastaze limfatice:			0,0002
- Da	6	24	
- Nu	19	8	
PCI :			0,0001
- <10	13	1	
- >10	12	31	
Tipul rezecției:			0,01
- Completă	24	22	
- Incompletă	1	10	
Rezecții extinse în abdomenul superior:			0,56
- Da	19	21	
- Nu	6	11	

Tip histopatologic:			
- Seros	17	22	1
- Nonseros	8	10	
Grad de diferențiere:			0,29
- G1, G2	14	13	
- G3	11	19	
Supraviețuire liberă de boală (medie, luni)	20	9	0,01
Supraviețuire globală medie (medie, luni)	54	18	0,001

Și de această dată am observat o diferență semnificativă statistic între nivelul seric al CA 125, al PLR, NLR și a raportului PCR/albumină și cel al MLR preoperatorii; interesant însă volumul ascitei decelat intraoperator precum și nivelul leucocitelor preoperator a fost similar între cele două grupe iar numărul complicațiilor postoperatorii a fost semnificativ mai mare în cea de-a doua grupă. La momentul analizei datelor intraoperatorii am observat că deși rezecțiile în abdomenul superior au fost similare între cele două grupe, indicele de carcinomatoză peritoneală precum și rata de citoreducție incompletă a fost mult mai mare în rândul pacientelor cu un raport MLR mai mare față de valoarea de cut off. Cât despre datele de anatomie patologică, acestea au demonstrat prezența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici excizați într-un număr mult mai mare în rândul pacientelor cu MLR preoperator mare (deci probabil cu un status imun precar, tradus printr-un număr scăzut al limfocitelor preoperator). Ulterior am realizat într-o manieră similară analiza impactului NLR asupra statusului ganglionilor limfatici precum și corelația acestora cu restul datelor clinico-biologice, rezultatele fiind similare cu cele obținute la analiza MLR.

## Concluzii

Deși statusul ganglionar este de multe ori greu de apreciat în cursul investigațiilor preoperatorii iar extensia limfodiseceției este un subiect extrem de controversat, datele de mai sus vin să sugereze că o analiza atentă a datelor bioumorale preoperatorii ar putea să atragă atenția asupra cazurilor la care există o posibilitate mare ca ganglionii să fie invadați, aceste cazuri beneficiind apoi cel mai mult de pe urmele unei limfodiseceții extensive.

# **Corelația dintre numărul preoperator al plachetelor circulante și diseminarea pe cale peritoneală și respectiv limfatică**

## **Introducere**

Așa cum am demonstrat în subcapitolele anterioare, pare că există o corelație extrem de importantă între statusul procoagulant și extensia leziunilor survenite la pacientele cu neoplazii ovariene, unul din principalele mecanisme incriminate fiind cel peritoneal. Astfel, se pare că existența unui număr mare de plachete circulante este corelată cu extravazarea și diseminarea celulelor neoplazice, un mecanism important prin care apare acest fenomen fiind tranziția epitelial mezenchimală. Odată ce aceasta este demarată, celulele epiteliale vor căpăta o mobilitate crescută și vor migra în circulația generală, conducând astfel la apariția metastazelor la distanță.

## **Material și metodă**

La acest moment am cercetat statusul ganglionilor limfatici de la nivelul mezenterului, dat fiind faptul că existența metastazelor la acest nivel reprezintă de multe ori un factor de prognostic nefavorabil reprezentând astfel o cauză de debulking incomplet. Lotul studiat a fost compus din cele 57 paciente supuse citoreducției primare, la care am investigat existența unor posibile corelații între numărul preoperator al trombocitelor, statusul ganglionilor limfatici, invazia seroasei digestive, necesitatea efectuării rezecțiilor în abdomenul superior, existența metastazelor hematogene hepatice și tipul citoreducției (completă/incompletă). Și de această dată am calculat valoarea de cut off a trombocitelor cu valoare predictivă maximă asupra supraviețuirii la distanță tot prin intermediul curbei ROC. Astfel, de această dată, am determinat o valoare de cut off de 335.000/microl, cu o sensibilitate de 0,8, 1-specificitate =0,344, AUC=0,756.

## **Rezultate**

Aplicând o valoare de cut off de 335.000, lotul inițial de 57 paciente a fost împărțit în două grupe: unul cu PLT de sub 335.000 care a inclus 27 paciente și respectiv grupul cu PLT de peste 335000/microl care a inclus 30 paciente; în primul grup valoarea medie a trombocitelor a fost de 272830/microl în timp ce în al-doilea grup media a fost de 452939/microl. Ulterior am analizat prezența invaziei seroase digestive, a adenopatiilor mezenterice, a metastazelor hepatice/splenice survenite pe cale hematogenă și fezabilitatea debulking-ului maximal în cele două grupe, rezultatele fiind prezentate în tabelul următor.

Tabel 7. Corelația dintre nivelul preoperator al trombocitelor și prezența invaziei digestive, a adenopatiilor mezenterice, a metastazelor hematogene (hepatice sau splenice) și respectiv a tipului citoreducției

	PLT<335.000/microl (n=27 cazuri)	PLT>335.000/microl (n=30 cazuri)	p
Număr mediu al PLT	272830	452939	0,02
Invazie digestivă:			
- Da	9	25	0,0002
- Nu	18	5	
Adenopatii mezenterice:			
- Da	2	12	0,005
- Nu	25	18	
Metastaze hematogene:			
- Da	1	9	0,001
- Nu	26	21	
Tipul citoreducției:			
- R0	26	20	0,006
- R1	1	10	

Așa cum rezultă din tabelul de mai sus, am obținut o diferență semnificativă statistic între cazurile cu număr mic de plachete și respectiv cele cu număr mare al plachetelor în ceea ce privește invazia seroasei digestive, a prezenței adenopatiilor mezenterice și respectiv a metastazelor hematogene. De asemenea, pacientele cu un număr mai mare al trombocitelor preoperator au beneficiat într-un număr mai mic de debulking maximal.

### Concluzii

În concluzie, putem afirma că metastazarea în neoplasmul de ovar este intens modulată de echilibrul homeostatic respectiv de statusul procoagulant și respectiv de existența unui număr mare de trombocite decelate preoperator. Mai mult decât atât se pare că între diversele patternuri de metastazare ale acestei neoplazii există numeroase conexiuni, neputându-se astfel vorbi de o cale de metastazare exclusiv limfatică, peritoneală sau hematogenă. Așa cum reiese din demonstrația de mai sus, de multe ori aceste căi sunt intricate, ele părând să se potențeze reciproc.

## **Factori de prognostic la momentul citoreducției secundare**

### **Introducere și ipoteza de cercetare**

Odată analizată evoluția lotului de paciente supuse citoreducției primare am observat că numai stadiul FIGO inițial sau tipul citoreducției par să influențeze într-o manieră decisivă evoluția la distanță a acestor paciente, ci, poate mai important de atât, evoluția acestora pare să fie prezisă și de diverși parametri clinico-biologici care sunt facil de analizat încă din perioada preoperatorie, oferind astfel posibilitatea clinicianului și mai ales chirurgului oncolog să poată efectua o selecție mai corectă a pacienților la care tratamentul chirurgical per primam poate oferi un beneficiu maxim de supraviețuire. Astfel, așa cum rezultă din studiile prezentate mai sus, se pare că paciențele cu un status procoagulant și respectiv proinflamator accentuat înainte de intervenția chirurgicală par să influențeze într-un mod semnificativ evoluția la distanță a acestor cazuri. Odată demonstrat acest aspect, în subcapitolul de față am investigat care sunt trăsăturile lotului de paciente supuse citoreducției secundare și în ce măsură factorii de prognostic identificați la momentul citoreducției primare par a influența evoluția pe termen lung la momentul citoreducției secundare.

### **Material și metodă**

La momentul efectuării acestui studiu, în perioada 2014-2020 am identificat 18 paciente supuse citoreducției secundare. Datele clinicobiologice de la momentul intervenției chirurgicale pentru prima recidivă au fost revizuite într-o manieră retrospectivă, la fel ca și datele privind perioada liberă de boală și tipul intervenției chirurgicale de la momentul diagnosticului inițial. Și de această dată complicațiile postoperatorii au fost cuantificate conform scalei Dindo Clavien.

### **Rezultate**

Supraviețuirea liberă de boală de la momentul citoreducției primare la cea secundară a fost de 22 luni (între 7 și 48 luni), toate cele 18 paciente fiind inițial diagnosticate în stadii avansate de boală (stadiul FIGO IIIB – 2 cazuri, IIIC – 13 cazuri, IV – 3 cazuri) și urmând după citoreducția inițială tratamentul standard cu carboplatin și paclitaxel. Cât despre tipul debulking-ului la momentul inițial, acesta a constat în citoreducție completă în 16 cazuri și respective incomplete în două cazuri. Așa cum era de așteptat, paciențele care au fost inițial diagnosticate în stadiul IIIB au fost diagnosticate cu recurență după o perioadă mult mai lungă comparativ cu cele diagnosticate direct în stadiile IIIC-IV (39 luni versus 18 luni). Ca și la momentul

citoreducției primare, intenția a fost de radicalitate în toate cazurile; cu toate acestea, rezecția macroscopică completă a fost fezabilă în 12 cazuri, în restul de șase cazuri intervenția limitându-se din cauza extensiei leziunilor de carcinomatoză peritoneală la debulking incomplet. Cât despre evoluția imediată postoperatorie, aceasta a fost complicată de necesitatea reintervenției chirurgicale într-un singur caz, cel al unei paciente la care debulking-ul a fost incomplet și la care a apărut o fistulă ileală ce a necesitată reintervenție de urgență cu sutura fistulei și evoluție ulterioară favorabilă. Durata medie a spitalizării a fost de această dată de 7 zile (între 4 și 21 zile) iar mortalitatea postoperatorie precoce a fost 0. Având în vedere numărul mic de cazuri de la citoreducția secundară, am considerat inoportun să efectuăm o analiză a diferiților factori de prognostic pe acest eșantion însă am comparat valorile medii ale diferiților parametri preoperatorii de la momentul citoreducției secundare cu cei obținuți pe lotul supus citoreducției primare. Pacientele aflate la momentul citoreducției secundare au avut un status nutritional mai prost comparativ cu cele aflate la citoreducția primară și au avut mai frecvent un nivel mai scăzut al hemoglobinei, acestea fiind considerate ca efecte secundare ale chimioterapiei efectuate după citoreducția primară. De asemenea cele aflate la citoreducție secundară au avut un număr mediu de plachete mult mai mic comparativ cu cele aflate la momentul citoreducției primare, acest fapt putând fi explicat prin impactul pe care îl are chimioterapia asupra capacității mieloproliferative cât și prin schimbarea probabilă a anumitor caracteristici ale celulelor maligne. Un efect similar a fost observat asupra leucocitelor în general dar și asupra fiecărei linii în parte. În consecință, la momentul citoreducției secundare numărul absolut al leucocitelor, trombocitelor cât și valoarea hemoglobinei au fost mult mai mici comparativ cu cele înregistrate la momentul citoreducției primare în schimb raportul acestora – PLR, MLR, NLR și respectiv SII au avut valori comparabile cu cele raportate la momentul citoreducției primare întrucât ambii parametri au scăzut.

În schimb, la momentul analizei valorii medii a natremiei serice, la momentul recurenței, aceasta a fost mai mică (semnificația statistică fiind una la limită –  $p=0,05$ ) comparativ cu cea determinată la momentul citoreducției primare, valoarea mai scăzută a sodiului la momentul recurenței fiind dată și de istoricul lung de chimioterapie precum și de starea de deshidratare și pierderile de electroliți pe care uneori chimioterapia prelungită le induce. Având în vedere aceste aspecte, am încercat să analizăm acești parametri înainte de efectuarea chimioterapiei cu scopul de a elimina efectul acesteia asupra numărului trombocitelor, leucocitelor și eritrocitelor. Astfel, am analizat valorile PLR, MLR și respectiv NLR după citoreducția primară la cele 18 paciente care au ajuns ulterior la citoreducție



secundară și am constatat că pacientele la care a fost fezabil debulking-ul complet la momentul citoreducției secundare au avut o scădere semnificativ mai mare a acestor parametri după citoreducția primară. Astfel valorile medii ale PLR, MLR și respectiv NLR după citoreducția primară în rândul pacientelor la care debulking-ul maximal a fost fezabil la momentul citoreducției secundare a fost de 124, 0,2 și respectiv 2,3, semnificativ mai mici comparativ cu cele la care citoreducția secundară completă nu a fost fezabilă (și la care valorile medii ale parametrilor de mai sus au fost de 283, 0,4 și respectiv 3,8,  $p=0,002$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,007$ ).

În ceea ce privește evoluția la distanță, aceasta a fost influențată de această dată de stadiul inițial al bolii precum și de tipul citoreducției practicate atât la momentul citoreducției primare și respectiv secundare. Astfel, pacientele la care stadiul inițial a fost FIGO IIIB au avut o supraviețuire medie de 30 luni în timp ce cele care au provenit din stadiile FIGO IIIC sau IV – la care supraviețuirea medie a fost de 13 luni ( $p=0,001$ ).

### **Concluzii**

Cei mai importanți factori de prognostic la momentul citoreducției secundare au fost stadiul FIGO la momentul diagnosticării inițiale precum și extensia citoreducției atât la momentul citoreducției primare cât și la momentul citoreducției secundare.

## 17. Concluzii și contribuții personale

În studiul de față am inclus un lot de 57 paciente diagnosticate cu neoplasme de ovar avansate, supuse citoreducției primare ca primă strategie terapeutică și respectiv 18 paciente supuse citoreducției secundare. Așa cum era de așteptat, atât la momentul citoreducției primare cât și la momentul citoreducției secundare prognosticul la distanță a fost influențat într-o manieră decisivă de stadiul inițial al bolii cât și de tipul citoreducției efectuate. Cu toate acestea, chiar și în rândul pacientelor care proveneau din stadii similare și la care debulking-ul maximal (definit prin absența volumului tumoral rezidual vizibil macroscopic) a fost posibil au existat diferențe semnificative în ceea ce privește evoluția la distanță. Acest aspect ne-a îndreptățit să considerăm că există și alți factori care influențează într-o manieră decisivă prognosticul acestor paciente. Drept urmare am analizat apoi impactul statusului procoagulant (definit prin numărul trombocitelor și volumul mediu al acestora), al statusului inflamator (definit prin numărul total al leucocitelor precum și prin MLR, PLR, NLR, SII) precum și al statusului nutrițional (definit prin concentrația albuminei serice și a proteinelor serice totale) și am demonstrat că pacientele cu un status procoagulant crescut, precum și cele cu status proinflamator accentuat și respectiv cu status nutrițional deficitar au un prognostic semnificativ mai nefavorabil comparativ cu cele cu un echilibru fluidocoagulant corect, cu o stare de nutriție bună și respectiv cu un status inflamator mai scăzut. Interesant însă, am observat că existența unui status procoagulant este corelat în primă fază cu o contaminare peritoneală masivă și respectiv cu existența unui indice de carcinomatoză peritoneală mai mare în timp ce un status proinflamator accentuat este corelat în primă fază cu existența unor tumori cu o biologie mai agresivă tradusă printr-un grad mai scăzut de diferențiere și care au o capacitate mai mare să metastazeze pe cale limfatică. Așa cum era de așteptat cazurile cu un sindrom inflamator intens au prezentat de asemenea și un nivel semnificativ mai mic al valorilor preoperatorii ale hemoglobinei precum și cu complicații postoperatorii grave mai frecvente (capitolele 9-14).

Cu toate acestea însă, în penultimul capitol am demonstrat că între cele trei căi de metastazare – limfatică, peritoneală și respectiv hematogenă există o corelație extrem de interesantă. Astfel, se pare că un număr crescut de trombocite este corelat inițial cu o contaminare peritoneală mai mare; această contaminare a re loc de multe ori la nivelul seroaselor digestive, celulele tumorale ajunse la acest nivel comportându-se de la un moment dat într-o manieră similară cu cea observată în cazul neoplaziilor colonice. Astfel acestea vor fi preluate de capilarele limfatice de la nivelul seroaselor tubului digestiv urmând să se cantoneze la nivelul grupelor ganglionare din baza mezocolonului și respective din baza

mezenterului. Odată ajunse la acest nivel, celulele tumorale vor fi preluate de circulația venoasă urmând să ajungă la nivelul venei porte, și, mai departe, prin intermediul acesteia la nivelul parenchimului hepatic. Astfel, pornind de la contaminarea și metastazarea peritoneală se ajunge la diseminare limfatică și respectiv hematogenă. Această observație este extrem de utilă în înțelegerea mecanismului complex de diseminare prin diverse pattern-uri ale acestei neoplazii (capitolul 15).

Un alt aspect interesant ce trebuie subliniat este cel legat de influența acestor factori de prognostic la momentul citoreducției secundare. Astfel, am demonstrat că la momentul recurenței există numeroși factori ce influențează toți acești parametri cum ar fi extensia bolii neoplazice, asocierea splenectomiei la momentul citoreducției inițiale, istoricul prelungit de chimioterapie, toate aceste aspecte făcând ca parametrii considerați ca factori de prognostic la momentul citoreducției primare să își piardă din puterea predictivă la momentul citoreducției secundare. Cu toate acestea, am demonstrat că o valoare importantă asupra prognosticului la distanță o are valoarea acestor parametri ce se înregistrează după citoreducția primară dar înainte de administrarea tratamentelor sistemice care ar putea conduce la inhibarea sintezei diverselor componente (capitolul 16).

Având în vedere aceste aspecte, consider că am atins obiectivele cercetării doctorale, acelea de a identifica noi potențiali factori de prognostic atât la momentul diagnosticului inițial cât și la momentul diagnosticului recurenței neoplasmelor de ovar. Mai mult decât atât, am demonstrat că un număr important din acești factori sunt determinabili în orice laborator, ei provenind din analiza constantelor de rutină monitorizate înainte de orice intervenție chirurgicală – hemoleucograma și respectiv biochimia serică. Astfel, identificarea acestor factori de prognostic este fezabilă și avantajoasă din punct de vedere tehnico-economic, nepresupunând astfel generarea de costuri suplimentare și respectiv neimplicând metode imagistice complicate. Nu în ultimul rând, consider că toate aceste informații merită a fi înmagazinate în diverse soft-uri care să genereze apoi modele de predicție. Astfel am putea spera că se vor pune bazele aplicării conceptului de inteligență artificială și în acest domeniu: odată stocate în aceste programe, datele preoperatorii ale pacientelor diagnosticate cu neoplazii de ovar vor putea fi analizate împreună cu datele furnizate de imagistică și vor crea astfel portretul robot al pacientei cu neoplasm de ovar. Aceste date vor putea servi în viitor la identificarea pacientelor predispuse la apariția acestei neoplazii sau măcar la diagnosticarea sa în stadii incipiente. Odată atins dezideratul diagnosticului precoce în neoplasmul de ovar, vom putea spera că supraviețuirea la distanță se va ameliora considerabil.

1. Referințe

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol.* 2009;40:1213-23. PMID: 19552940. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.017
3. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:83-9. PMID: 18025437. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1953
4. Edula RG, Muthukuru S, Moroianu S, Wang Y, Lingiah V, Fung P, et al. CA-125 Significance in Cirrhosis and Correlation with Disease Severity and Portal Hypertension: A Retrospective Study. *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Sep 28;6(3):241-246. PMID: 30271734. doi: 10.14218/JCTH.2017.00070.
5. Talbot RW, Jacobsen DJ, Nagorney DM, Malkasian GD, Ritts RE Jr. Temporary elevation of CA 125 after abdominal surgical treatment for benign disease and cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;168(5):407-412. PMID: 2711294.
6. Zigelboim I, Kizer N, Taylor NP, Case AS, Gao F, Thaker PH, Rader JS, Massad LS, Mutch DG, Powell MA. "Surgical Apgar Score" predicts postoperative complications after cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010 Mar;116(3):370-3. PMID: 20015540. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.031.
7. Gerestein CG, Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Eijkemans MJ, Kooi GS, Burger CW. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Jan;46(1):102-9. PMID: 19900801. doi: 10.1016/j.ejca.2009.10.017.
8. Kumar A, Janco JM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Weaver AL, et al. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1):15-21. PMID: 26541980. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.025.
9. Pozzar RA, Berry DL. Patient-centered research priorities in ovarian cancer: A systematic review of potential determinants of guideline care. *Gynecol Oncol.* 2017;147:714-722. PMID: 29029759. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.004

## LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

### a. Articole indexate in baze de date internaționale

1. Mean platelet volume as a prognostic factor in ovarian lesions. Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihaela Vilcu, Claudia Stoica, Tarig Massawi, Sorin Petrea, Cristina Martac, Adriana Ciuvica, Andrei Voichitoiu, Iulian Brezean, Victor Cauni, Bogdan Gaspar. Ro J Med Pract. 2023;18(4). (Capitolul 4, pagina 46) [https://rjmp.com.ro/articles/2023.4/RJMP\\_2023\\_4\\_Art-01.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2023.4/RJMP_2023_4_Art-01.pdf)
2. Red cell distribution width as a prognostic marker in ovarian cancer patients Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihaela Vilcu, Claudia Stoica, Tarig Massawi, Sorin Petrea, Cristina Martac, Adriana Ciuvica, Andrei Voichitoiu, Iulian Brezean, Victor Cauni, Bogdan Gaspar. Romanian Medical Journal. 2023;70(3). Capitolul 4, pagina 45) [https://rmj.com.ro/articles/2023.3/RMJ\\_2023\\_3\\_Art-03.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2023.3/RMJ_2023_3_Art-03.pdf)
3. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker for advanced stage ovarian cancer **Irina Balescu**, Nicolae Bacalbasa, Mihaela Vilcu, Claudia Stoica, Tarig Massawi, Sorin Petrea, Cristina Martac, Adriana Ciuvica, Andrei Voichitoiu, Victor Cauni, Bogdan Gaspar, Iulian Brezean. Romanian Medical Journal. 2023;70(3) DOI: 10.37897/RMJ.2023.3.4. (capitolul 3, pag. 24) [https://rmj.com.ro/articles/2023.3/RMJ\\_2023\\_3\\_Art-04.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2023.3/RMJ_2023_3_Art-04.pdf)
4. Prognostic significance of mesenteric lymph node involvement in advanced stage ovarian cancer **Irina Balescu**, Nicolae Bacalbasa, Mihaela Vilcu, Claudia Stoica, Tarig Massawi, Sorin Petrea, Cristina Martac, Adriana Ciuvica, Andrei Voichitoiu, Victor Cauni, Bogdan Gaspar, Iulian Brezean. (Capitolul 2 pagina 18) [https://rjmp.com.ro/articles/2023.3/RJMP\\_2023\\_3\\_Art-03.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2023.3/RJMP_2023_3_Art-03.pdf)
5. Axillary metastases from ovarian cancer Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihaela Vilcu, Claudia Stoica, Tarig Massawi, Sorin Petrea, Cristina Martac, Adriana Ciuvica, Andrei Voichitoiu, Iulian Brezean, Victor Cauni, Bogdan Gaspar. Romanian Journal of Medical Practice. 2023;18(3). (Capitolul 2 pagina 18) [https://rjmp.com.ro/articles/2023.3/RJMP\\_2023\\_3\\_Art-04.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2023.3/RJMP_2023_3_Art-04.pdf)
6. Supraclavicular metastases from ovarian cancer. Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihaela Vilcu, Claudia Stoica, Tarig Massawi, Sorin Petrea, Cristina Martac, Adriana Ciuvica, Andrei Voichitoiu, Iulian Brezean, Victor Cauni,

Bogdan Gaspar. Romanian Journal of Medical Practice 2023;18(2) (Capitolul 2 pagina 18) (Capitolul 2 pagina 18)  
[https://rjmp.com.ro/articles/2023.2/RJMP\\_2023\\_2\\_Art-05.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2023.2/RJMP_2023_2_Art-05.pdf)

7. The significance of preoperative thrombocytosis in ovarian cancer patients **Irina Balescu**, Nicoale Bacalbasa, Iulian Brezean, Claudia Stoica, Cezar Laurentiu Tomescu, Cristina Martac, Andrei Voichitoiu, Bogdan Gaspar Romanian Journal of Medical Practice. 2022;69(4).  
[https://rmj.com.ro/articles/2022.4/RMJ\\_2022\\_4\\_Art-07.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2022.4/RMJ_2022_4_Art-07.pdf)
8. Understanding the relationship between circulating platelets and epithelial to mesenchymal transition – a step towards in discovering new epithelial ovarian cancer targeted therapies **Irina Balescu**, Nicoale Bacalbasa, Iulian Brezean, Claudia Stoica, Cezar Laurentiu Tomescu, Cristina Martac, Andrei Voichitoiu, Bogdan Gaspar. Romanian Medical Journal. 2022;69(3). (capitolul 2, pagina 13) [https://rmj.com.ro/articles/2022.3/RMJ\\_2022\\_3\\_Art-08.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2022.3/RMJ_2022_3_Art-08.pdf).
9. Sarcopenia and ovarian cancer **Irina Balescu**, Nicolae Bacalbasa, Iulian Brezean, Claudia Stoica, Cezar Laurentiu Tomescu, Cristina Martac, Andrei Voichitoiu, Bogdan Gaspar. Romanian Journal of Medical Practice. 2022;17(4)  
[https://rjmp.com.ro/articles/2022.4/RJMP\\_2022\\_4\\_Art-07.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2022.4/RJMP_2022_4_Art-07.pdf)
10. The impact of thrombocytosis on the long term outcomes in relapsed ovarian cancer **Irina Balescu**, Nicolae Bacalbasa, Iulian Brezean, Claudia Stoica, Cezar Laurentiu Tomescu, Cristina Martac, Andrei Voichitoiu, Bogdan Gaspar. Ro Med J. 2023;70(1) (Capitolul 3, pagina 23)  
[https://rmj.com.ro/articles/2023.1/RMJ\\_2023\\_1\\_Art-06.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2023.1/RMJ_2023_1_Art-06.pdf)
11. The influence of platelet counts on the postoperative outcome of patients with advanced stage ovarian cancer. Alexandru Ciulcu, Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Claudia Stoica, Lucian Pop, Valentin Varlas, Cristina Martac, Andrei Voichitoiu, Tarig Massawi. Romanian Journal of Medical Practice. 2022;17(Suppl3), pag 4-7. ISSN 1842-8258 | e-ISSN 2069-6108, ISSN-L 1842-8258, indexat Google Scholar, DOAJ, Semantic scholar  
[https://rjmp.com.ro/articles/2022.S3/RJMP\\_2022\\_S3\\_Art-01.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2022.S3/RJMP_2022_S3_Art-01.pdf)
12. The influence of lymphocyte to monocyte ratio on the postoperative outcome of patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer Sorin Petrea, Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Claudia Stoica, Lucian Pop, Valentin Varlas, Cristina Martac, Andrei Voichitoiu, Tarig Massawi, Alexandru Ristea. Romanian Journal of Medical Practice. 2022;17(Suppl3), pag 18-20. ISSN 1842-8258 | e-ISSN

2069-6108, ISSN-L 1842-8258, indexat[ Google Scholar, DOAJ, Semantic scholar (capitolul 3, pag. 24) [https://rjmp.com.ro/articles/2022.S3/RJMP\\_2022\\_S3\\_Art-05.pdf](https://rjmp.com.ro/articles/2022.S3/RJMP_2022_S3_Art-05.pdf)

b. articole publicate în reviste indexate ISI

1. The Influence of the Preoperative Status on the Risk of Postoperative Complications after Cytoreductive Surgery for Advanced Stage Ovarian Cancer. Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihai Dimitriu, Laura Iliescu, Camelia Diaconu, Simona Dima, Mihaela Vilcu, Iulian Brezean. In Vivo, 2020 Mar-Apr;34(2):839-844, <https://iv.iiarjournals.org/content/34/2/839> IF=2,155
2. Right Upper Abdominal Resections in Advanced Stage Ovarian Cancer Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Camelia Diaconu, Laura Iliescu, Alexandru Filipescu, Cora Pop, Simona Dima, Mihaela Vilcu And Iulian Brezean, In Vivo, In Vivo May 2020, 34 (3) 1487-1492; <https://iv.iiarjournals.org/content/34/3/1487> IF=2,155
3. The Influence of “Omental Cake” Presence on the Completeness of Cytoreduction in Advanced Stage Ovarian Cancer. Nicolae Bacalbasa, Camelia Diaconu, Laura Iliescu, Cornel Savu, Ovidiu Gabriel Bratu, Ciprian Bolca, Dragos Cretoiu, Alexandru Filipescu, Simona Dima, Cristian Balalau, **Irina Balescu**. In Vivo, 2187-2191, July- August 2020, <https://iv.iiarjournals.org/content/34/4/2187> IF=2,155
4. Subtotal Colectomy as Part of Debulking Surgery for Advanced Stage Ovarian Cancer Nicolae Bacalbasa, Camelia Diaconu, Laura Iliescu, Simona Dima, Ovidiu Gabriel Bratu, Dragos Cretoiu, Adrian Neacsu, Alexandru Filipescu, Cornel Savu, **Irina Balescu**. In Vivo September 2020, 34 (5) 2757-2761;; <https://iv.iiarjournals.org/content/34/5/2757> IF=2,155
5. Cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer in the second trimester of pregnancy—a case report and literature review. Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihaela Vilcu, Simona Dima, Laura Iliescu, Iulian Brezean, Medicine (Baltimore) 2020 Jul 17; 99(29): e21127, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373629/pdf/medi-99-e21127.pdf> IF=1,552
6. The Impact of COVID-19 Infection During the Postoperative Period After Surgery for Ovarian Cancer. Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**. In vivo 36: 1337-1341 (2022). <https://iv.iiarjournals.org/content/36/3/1337> IF=2,155.

7. Prognostic Significance of Preoperative Inflammation Markers on the Long-Term Outcomes in Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer. **Irina Balescu**, Mihai Eftimie, Sorin Petrea, Camelia Diaconu, Bogdan Gaspar, Lucian Pop, Valentin Varlas, Adrian Hasegan, Cristina Martac, Ciprian Bolca, Marilena Stoian, Cezar Stroescu, Anca Zgura and Nicolae Bacalbasa. *Cancers* 2024, 16, 254. (Capitolul 3, pagina 23) <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/2/254> IF=5,2.
8. Hyponatremia as a prognostic factor in advanced stage ovarian cancer patients. **Irina Balescu**, Victor Cauni, Sorin Petrea, Camelia Diaconu, Bogdan Gaspar, Adriana Ciuvica, Claudiu Eduard Nistor, Adrian Ciuche, Valentin Varlas, Adrian Hasegan, Cristina Martac, Ciprian Bolca, Nicolae Bacalbasa. *Revista Chirurgia, Chirurgia* (2023) 118: No. 5, September October Copyright© Celsius (capitolul 3, pag. 24) <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.4.p.527> IF =0,6.
9. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive tool for the perioperative and postoperative outcomes in advanced stage ovarian cancer. **Irina Balescu**, Iulian Brezean, Victor Cauni, Sorin Petrea, Camelia Diaconu, Bogdan Gaspar, Adriana Ciuvica, Claudiu Eduard Nistor, Adrian Ciuche, Valentin Varlas, Nicolae Bacalbasa. *Revista Chirurgia, Chirurgia* (2023) 118: No. 4, July – August Copyright© Celsius (Capitolul 3, pagina 23) <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.2023.v.118.i.4.p.415> IF =0,6.

Studii în rezumat – ISI – acceptate la 25<sup>th</sup> European Congress on Gynecological Oncology -7-10 martie Barcelona Spania.

1. ESGO-2024-494 - Prognostic Role Of C Reactive Protein To Albumin Ratio In Advanced Stage Ovarian Cancer Patients. Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihai Eftimie, Sorin Petrea, Lucian Pop, Bogdan Gaspar, Valentin Varlas, Adrian Hasegan, Cristina Martac, Ciprian Bolca, Marilena Stoian, Cezar Stroescu, Simona Dima.
2. ESGO-2024-489: Lymphocyte To Monocyte Ratio As A Prognostic Factor In Ovarian Cancer. Nicolae Bacalbasa, **Irina Balescu**, Mihai Eftimie, Sorin Petrea, Bogdan Gaspar, Lucian Pop, Valentin Varlas, Adrian Hasegan, Cristina Martac, Ciprian Bolca, Marilena Stoian, Cezar Stroescu, Simona Dima.



3. **ESGO-2024-484:** Should Patients With Advanced Stage Ovarian Cancer And Preoperative Hyponatremia Be Excluded From Primary Debulking Surgery ? Irina Balescu, Mihai Eftimie, Sorin Petrea, Bogdan Gaspar, Lucian Pop, Valentin Varlas, Adrian Hasegan, Cristina Martac, Ciprian Bolca, Marilena Stoian, Cezar Stroescu, Simona Dima, Nicolae Bacalbasa
4. **ESGO-2024-486:** Platelet Count As A Prognostic Marker In Advanced Stage And Relapsed Ovarian Cancer. IRINA Balescu, Mihai Eftimie, Sorin Petrea, Bogdan Gaspar, Lucian Pop, Valentin Varlas, Adrian Hasegan, Cristina Martac, Ciprian Bolca<sup>8</sup>, Marilena Stoian<sup>3</sup>, Cezar Stroescu<sup>2</sup>, Simona Dima<sup>2</sup>, Nicolae Bacalbasa
5. **ESGO-2024-487:** Is There A Correlation Between Systemic Inflammatory Index And Extent Of Peritoneal Carcinomatosis In Advanced Stage Ovarian Cancer? Irina Balescu, Mihai Eftimie, Sorin Petrea, Bogdan Gaspar, Lucian Pop, Valentin Varlas, Adrian Hasegan, Cristina Martac, Ciprian Bolca, Marilena Stoian, Cezar Stroescu, Simona Dima, Nicolae Bacalbasa