

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***Rolul factorilor clinico-patologici,  
genetici și al microbiomului în prognosticul și răspunsul  
la tratament în cancerul ovarian -  
drumul către terapia personalizată***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**CONF. UNIV. DR. STĂNCULEANU DANA LUCIA**

**Student-doctorand:**

**GHEORGHE SILVANA ADELINA**

**2024**

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate

Motto

Dedicație

Lista cu abrevieri și simboluri

Introducere

I. Partea generală

1. Aspecte clinico-patologice și genetice ale cancerului ovarian corelate cu prognosticul  
– din perspectiva multidisciplinară

1.1. În cifre și tendințe epidemiologice - tabloul actual al cancerului ovarian

1.2. La prescrierea oncologului medical - Tratamente de actualitate în cancerul ovarian

1.2.1. Chimioterapie

1.2.2. Terapia anti-angiogenică

1.2.3. Tratamente bazate pe repararea ADN-ului

1.2.4. Inhibitorii de tirozin-kizază

1.2.5. Hormonoterapie

1.2.6. Imunoterapie

1.2.7. Conjugatele anticorp-medicament

1.3. Sub lupa anatomopatologului - Tipurile histologice de cancer ovarian

1.4. În ecranul imagistului - Stadializare

1.5. Cu bisturiul chirurgului oncologic - Citoreducție primară vs. de interval

1.6. În analiza geneticianului - Mutațiile BRCA și deficitul de recombinare omoloagă

1.7. Sub radiațiile radioterapeutului - Indicații în cancerul ovarian

2. Microbiomul și cancerul ovarian

2.1. Date generale despre microbiom

2.2. Microbiomul vaginal

2.3. Microbiomul intestinal

2.4. Microbiomul din micromediul tumoral

3. Terapia personalizată în cancerul ovarian

3.1. Direcții de cercetare

3.2. Rolul inteligenței artificiale în cancerul ovarian

## II. Contribuții personale

### 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

### 5. Metodologia generală a cercetării

6. Strategii de tratament în cancerul ovarian avansat: Chirurgie de citoreducție primară și chimioterapie adjuvantă sau chimioterapie neoadjuvantă și citoreducție de interval? - Studiu retrospectiv observațional unicentric

#### 6.1. Introducere

#### 6.2. Pacienți și metode

##### 6.2.1. Criterii de selecție

##### 6.2.2. Designul studiului

##### 6.2.3. Variabile

#### 6.3. Rezultate

##### 6.3.1. Analiza intervențiilor chirurgicale

##### 6.3.2. Analiza tratamentelor efectuate

##### 6.3.3. Indici de supraviețuire

##### 6.3.4. Influența Pandemiei COVID-19

#### 6.4. Discuții

7. Scorul HRD (de deficiență de recombinare omoloagă) determinat prin instabilitatea genomică într-un lot de paciente cu cancer ovarian - impactul asupra practicii clinice

#### 7.1. Introducere

#### 7.2. Material și metodă

#### 7.3. Rezultate

#### 7.4. Discuții

#### 7.5. Concluzii

8. Impactul inhibitorilor PARP asupra supraviețuirii pe termen lung în cancerul ovarian avansat cu mutație BRCA1 - Studiu de caz și review de literatură

#### 8.1. Introducere

#### 8.2. Material și metodă

#### 8.3. Prezentarea cazului

#### 8.4. Discuții

## 9. Concluzii și contribuții personale

### Bibliografie

Anexe

Anexa 1

Anexa 2

Anexa 3

## Lista cu lucrările științifice publicate

### Lucrări științifice publicate și prezentări la congrese *din domeniul tezei de doctorat*

#### I. Articole publicate în jurnale de specialitate în domeniul doctoratului

##### I.1. Articole publicate în jurnale indexate ISI

1. Afrăsânie VA, Rusu A, **Gheorghe AS\* (corresponding author)**, Froicu EM, Dumitrescu EA, Gafton B, Alexa-Stratulat T, Miron L, Stănculeanu DL, Marinca MV. Long-Term Survival in BRCA1 Mutant Advanced Ovarian Cancer: Unveiling the Impact of Olaparib. *Diagnostics*. 2024 Aug 29;14(17):1898. (IF = 3.0) - **capitolul 8**; Articolul este disponibil pe următorul link: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/17/1898>
2. Simion L, Chitoran E, Cirimbei C, Stefan DC, Neicu A, Tanase B, Ionescu SO, Luca DC, Galeș L, **Gheorghe AS**, Stănculeanu DL, Rotaru V. A Decade of Therapeutic Challenges in Synchronous Gynecological Cancers from the Bucharest Oncological Institute. *Diagnostics*. 2023;13(12):2069. (IF = 3.0)
3. Rădoi VE, Țurcan M, Maioru OV, Dan A, Bohîlțea LC, Dumitrescu EA, **Gheorghe AS\* (corresponding author)**, Stănculeanu DL, Thodi G, Loukas YL, Săbău ID. Homologous Recombination Deficiency Score Determined by Genomic Instability in a Romanian Cohort. *Diagnostics*. 2023;13(11):1896. (IF = 3.0) - **capitolul 7**; Articolul este disponibil pe următorul link: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/11/1896>
4. **Gheorghe AS**, Dumitrescu EA, Komporalý IA, Mihăilă RI, Lungulescu CV, Stănculeanu DL. New Targeted Therapies and Combinations of Treatments for Cervical, Endometrial and Ovarian Cancers: A Year in Review. *Current Oncology*. 2022;29(4):2835-47 (IF = 2.8) - **capitolul 1.2**; Articolul este disponibil pe următorul link: <https://www.mdpi.com/1718-7729/29/4/231>
5. **Gheorghe AS**, Negru ȘM, Preda M, Mihăilă RI, Komporalý IA, Dumitrescu EA, Lungulescu CV, Kajanto LA, Georgescu B, Radu EA, Stănculeanu DL. Biochemical and Metabolical Pathways Associated with Microbiota-Derived Butyrate in Colorectal Cancer and Omega-3 Fatty Acids Implications: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(6):1152 (IF = 4.8) – **Editor’s Choice - capitolul 2**; Articolul este disponibil pe

următorul link: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/6/1152>

6. Dragomir RD, Sas I, Săftescu S, Popovici D, Margan R, **Dragomir AS**, Stanca H, Mocanu V, Pac C, Negru ȘM. Treatment experience and predictive factors associated with response in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective single-institution study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3596 (IF = 3.0)

7. **Gheorghe AS**, Negru ȘM, Nițipir C, Mazilu L, Marinca M, Gafton B, Ciuleanu TE, Schenker M, Dragomir RD, Gheorghe AD, Stovicek PO, Bandi-Vasilica M, Boț AC, Mihăilă RI, Zob DL, Kajanto AL, Stănculeanu DL. Knowledge, attitudes and practices related to COVID-19 outbreak among Romanian adults with cancer: a cross-sectional national survey. *ESMO Open*. 2020;6(1):100027 (IF = 7.1) - **capitolul 6.3.4**; Articolul este disponibil pe următorul link: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(20\)32892-1/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(20)32892-1/fulltext)

## I.2. Articole publicate în jurnale indexate BDI

8. **Gheorghe AS**, Preda M, Dumitrescu EA, Mahler B, Ginghină O, Stănculeanu DL. The Microbiome in Ovarian Cancer - a Narrative Synthesis of the published studies. 2023;82(3):202-209 - **capitolul 2**; Articol disponibil pe următorul link: [https://roami.ro/wp-content/uploads/2024/07/5-review2\\_issue3\\_2023.pdf](https://roami.ro/wp-content/uploads/2024/07/5-review2_issue3_2023.pdf)

9. **Gheorghe AS**, Stănculeanu DL. Gut microbiota during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*. 2022;81(2):154

10. **Gheorghe AS**, Negru ȘM, Preda M, Mihai MM, Manolescu LCS, Popa MI, Stănculeanu DL. Microbiome Implications in carcinogenesis initiation and promotion. *Oncolog-hematolog.ro*. 2020;51(2):17-23 - **capitolul 2**; Articol disponibil pe următorul link: <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro/implicatiile-microbiomului-in-initierea-si-promovarea-carcinogenezei-id-3188-cmsid-68>

11. Stănculeanu DL, Mihăilă RI, Komporaly IA, Toma O, Kajanto L, **Gheorghe AS**, Bodilcu AL, Georgescu B, Zob DL. Actualities in epithelial ovarian cancer. *Oncolog-hematolog.ro*. 2019;48(3):53

12. Popa GL, **Gheorghe AS**, Preda M. The intestinal microbiota changes paradigms

in hepatic cirrhosis. Infectio.ro. 2017;51(3):5-9

13. Popa GL, **Gheorghe AS**, Preda M, Popa MI. The intestinal microbiota changes paradigms in irritable bowel syndrome. Infectio.ro. 2017;50(2):5-9

14. Popa GL, **Gheorghe AS**, Preda M, Popa MI. The intestinal microbiota reconfigures the boundaries of knowledge. Infectio.ro. 2017;49(1):5-9

## **II. Capitoale publicate în domeniul tezei de doctorat**

1. Autor capitol: **Gheorghe AS**, Dumitrescu EA, Stănculeanu DL. Modularea microbiomului pentru îmbunătățirea răspunsului la tratamentele oncologice. Terapii moderne în cancer 2022. Coord. șt. Șerban Nebru. Viața medicală, ed. MedicHub Media, București, 2022, pag. 18-23. ISBN 978-606-95567-0-2

2. Autor capitol: **Dragomir AS**, Stănculeanu DL. Actualități în cancerul ginecologic. Terapii moderne în cancer 2021. Coord. șt. Lucian Miron. Viața medicală, ed. MedicHub Media, București, 2021, pag. 30-34. ISBN 978-606-95339-1-8

3. Autor capitol: Stănculeanu DL, Mihăilă R, Zob D, Bodilcu AL, **Gheorghe AS**. Istoric, prezent și perspective în tratamentul cancerului ovarian. Coord. șt. Dana Lucia Stănculeanu, Mircea Beuran. Viața medicală, ed. MedicHub Media, București, 2019, pag. 35-41. ISBN 978-606-94161-9-8 - **capitolul 1.2**; Articolul este disponibil pe următorul link: <https://www.viata-medicala.ro/tratamentul-modern-al-cancerului-ovarian-15831>

4. Autor capitol: "Biopreparate" from the 2nd edition of the book "Medical Microbiology - Laboratory Manual", 2014, Professor Dr. Mircea Ioan Popa, M.D, Ph.D., M.P.H.

5. Autor capitol: "Laboratory Diagnosis of Enterobacteriaceae. Coproculture" from the 2nd edition of the book "Medical Microbiology - Laboratory Manual", 2014, Professor Dr. Mircea Ioan Popa, M.D, Ph.D., M.P.H.

## **III. Lucrări prezentate la manifestări științifice în domeniul tezei de doctorat**

1. **Lector invitat** la Zilele IOB „Expertiză în Oncologie”, 23-25 Mai 2024, București

- a. Prezentare orală: Biomarkeri și testarea genomică în managementul cancerului ovarian - **Gheorghe AS**, Mihăilă RI, Dumitrescu EA, Kajanto LA, Stănculeanu DL
2. **Lector invitat** la Cursul Stop Cancer, 23 Mai 2024 - Cancerul ovarian. **Gheorghe AS**, Stanculeanu DL
3. **Lector invitat** la cursul „Actualități în sfera cancerelor ginecologice”, 25 Aprilie 2024
  - a. Prezentare orală: Terapia sistemică a cancerului de ovar – o continuă provocare. **Gheorghe AS**, Dumitrescu EA, Stănculeanu DL
4. **Lector invitat** la Astra Zeneca Workshop, 14 Dec 2023, București, cu prezentarea „Premize de supraviețuire pentru o pacientă cu neoplasm ovarian avansat loco-regional”
5. **Lector invitat** și participant la Conferința „Depășirea frontierelor în oncologie - Terapii țintite actuale”, 11 Nov 2023, București, cu prezentarea „Recent updates in gynecological cancers” (**Gheorghe AS**, Dumitrescu EA, Stănculeanu DL)
6. **Lector** și participant la Congresul Universității De Medicină și Farmacie “Carol Davila” Din București - Perspective Interdisciplinare, 26-28 Octombrie 2023, cu prezentarea „*Integrarea testării genomice în managementul cancerului ovarian*”
7. **Lector invitat** și participant la Congresul Național de Oncologie, organizat de Societatea Națională de Oncologie Medicală din România (SNOMR) în perioada 12-14 Octombrie 2023
  - a. Susținerea lucrării “Micromediul tumoral în cancerele ginecologice: Oportunități de intervenție terapeutică”
8. Participant la ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) Congress 2023, Istanbul, 28 Septembrie - 01 Octombrie 2023
  - a. Prezentare poster: Chinczewski L, Krause C, Zocholl D, Boer J, Saner F, Liebrich C, Zob DL, Zwimpfer T, Kühn C, Rothmund R, **Gheorghe AS**, Ugur MF, Müller M, Klenske J, Heinzelmann-Schwarz V, Stahl N, Heubner M, Keller M, Sehouli J. #435 „Changes of lifestyle, exercise of precaution and preferences - interim results of an international survey for endometrial cancer patients (NOGGO, ENGOT, GCIG – expression



XI/IMPROVE)”, abstract publicat - International Journal of Gynecologic Cancer 2023;33:A159-A160 (IF = 4,8)

9. **Lector invitat** și participant la OncoHub, 20-22 Septembrie 2023, București
  - a. Prezentare orală: **Gheorghe AS**, Dumitrescu EA, Zob DL, Stănculeanu DL. *Updates in ovarian cancer treatment from multidisciplinary perspective*
10. **Lector invitat** la Evenimentul Astra Zeneca, București, 27 Iunie 2023, cu prezentarea „*Carcinomul ovarian recidivat: Lynparza - îndrăznim să visăm*”
11. **Lector invitat** și participant la OncoHelp Winter School Goes Summer - “Imunoterapia cancerului”, ediția a VI-a, Timișoara, 15-18 Iunie 2023
  - a. moderator sesiune: „Arsenalul microbial în imunoterapia cancerului” (prezentare orală: „*Imunoterapia bazată pe bacterii*” - **Gheorghe AS**, Dumitrescu E, Preda M)
12. **Lector invitat** și participant la Forumul Național al Tinerilor Medici Oncologi, 18-20 mai 2023, Sibiu
  - a. Simpozion Astra Zeneca Case presentation - Newly diagnosed advanced ovarian carcinoma: Lynparza dare to dream
  - b. Moderator - Sesiunea de cancere ginecologice
13. **Lector** - Curs despre cancerul ovarian (Certificate Oncology Training AstraZeneca), organizat pentru Astra Zeneca, 25 aprilie 2023
14. **Lector invitat** și participant la Conferința „Actualități în sfera Cancerelor Ginecologice”, SNOMR, 28 martie 2023, cu prezentarea „*Abordarea practică actuală a pacientelor cu cancer vulvar din perspectivă multidisciplinară și noutăți în tratamentul bolii trofoblastice gestaționale*”
15. **Lector invitat** și participant la CONFER 2022 - Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, ediția a XI-a, Iași, 23-26 Noiembrie 2022
  - a. prezentare orală: Stănculeanu DL, **Gheorghe AS**. *Updates in Gynecological Cancers*
  - b. prezentare orală: **Gheorghe AS**. *Tools for a scientific career - publishing medical research papers*. (Young Oncologists Session: Career Path & Skills To Learn)

16. **Lector invitat** și participant la a Congresul Național de Oncologie, 5-8 Octombrie 2022, Poiana Brașov,
- a. prezentare orală: **Gheorghe AS**, Stănculeanu DL. *Multidisciplinary sequence of treatment in a case of recurrent ovarian cancer.*
17. **Lector invitat** la Zilele Științifice ale Institutului Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu”, București - „IOB În Strategia Națională Și Europeană De Combatere A Cancerului”, 19-21 mai 2022
- a. prezentare orală: **Gheorghe AS**, Zob DL, Mihăilă RI, Dumitrescu EA, Siminiceanu CM, Popescu LC, Bălașa M, Augustin IG, Stănculeanu DL. *Noutăți în tratamentul cancerului ovarian*
18. **Organizator** și **lector invitat** la Forumul Național al Tinerilor Medici Oncologi, ediția a II-a, 12-14 mai 2022
- a. prezentare orală: Simpozion Baxter - „*Benefits of using Caelyx in breast and ovarian cancer*” - **Gheorghe AS**
  - b. moderator sesiune „The importance of tumor board” și prezentare orală: „HRD positive ovarian cancer with multiple treatment lines and repeated cytoreductive surgeries” - **Gheorghe AS**, Iancu G, Ionescu RM, Săbău D, Stănculeanu DL
19. **Lector invitat** și participant la CONFER - Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, ediția a X-a, Iași, 18-21 Noiembrie 2021, cu prezentarea „*Actualități în cancerele ginecologice*” (**Dragomir AS**, Stănculeanu DL)
20. Participant selectat în urma aplicării la Online 7th ESO-ESMO Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Medical Oncology, 16-17 Octombrie 2021
- a. prezentare orală: „*Platinum and PARPi resistance in a patient with ovarian cancer - case presentation*”
21. **Lector invitat** și participant la Stop Cancer - Simpozionul Transdisciplinar de Oncologie Personalizată, ediția a V-a, 23-25 Septembrie 2021
- a. „*Corelații între genomul tumoral, microbiomul vaginal și aspectele clinico-patologice în cancerul ovarian cu mutații BRCA1/2 sau deficit al recombinării omoloage*”, în cadrul „Sesiunii tinerilor oncologi și cercetători”

22. **Lector invitat** și participant la OncoHelp Winter School Goes Summer - “Imunoterapia cancerului”, ediția a IV-a, Timișoara, 1-4 Iulie 2021
- a. moderator sesiune tineri oncologi: “Microbiomul și metabolomul tumoral” (prezentare: „*Intervenții metabolice pentru modularea răspunsului la imunoterapie*”)
23. **Lector invitat** și participant la Conferința OncoHelp (Ediția a V-a) - „Managementul multidisciplinar al patologiei oncologice - Noutăți în diagnostic și tratament”, 5-7 Martie 2021, cu prezentarea „Rolul terapiei de mentenanță în cancerul ovarian”
24. **Lector invitat** și participant la Forumul Național al Tinerilor Oncologi, București, 18-20 Februarie 2021
- a. prezentare orală: Radu AM, **Dragomir AS**, Komporaly IA, Mateianu EA, Stănculeanu DL. Premises for survival for a patient with locally advanced ovarian cancer, abstract publicat în Journal of Medical & Radiation Oncology.
25. Participant la Congresul Național de Oncologie, Poiana Brașov, 15-17 Octombrie 2020
- a. prezentare orală: **Gheorghe AS**, Komporaly IA, Mateianu EA, Stănculeanu DL. Lifestyle assessment and awareness of cancer risk factors among oncological patients from Romania - Cross-sectional study, abstract publicat în Oncolog-Hematolog.ro. 2020;53(4):44.
26. Participant la 5th Panhellenic Congress of General Surgery, Ptolemaida, Greece, 25-27 Septembrie 2020
- a. prezentare orală: Stănculeanu DL, Mateianu EA, Komporaly IA, Georgescu B, **Gheorghe AS**. Therapeutic indication in advanced ovarian carcinoma with peritoneal metastases.
27. Participant la Zilele Științifice ale Institutului Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu”, București, 27-29 August 2020
- a. prezentare orală: **Gheorghe AS**, Stănculeanu DL. Impact of COVID-19 pandemic on adults patients with cancer from the Institute of Oncology “Prof. Dr. Al. Trestioreanu” - cross sectional study.

28. **Lector invitat** la E-session “Gynaecological cancers - clinical cases discussion (20MCO)”, e-ESO, 11 Mai 2020, cu prezentarea “Management of multiple local recurrences of cervical cancer”
29. Participant la 1st International Congress of Gynecological Oncology, București, 9-11 Iulie 2020
- a. prezentare poster: Komporaly IA, **Gheorghe AS**, Radu AM, Stănculeanu DL. Optimal treatment sequence in high-grade ovarian cancer with BRCA negative molecular profile.
  - b. prezentare poster: **Gheorghe AS**, Komporaly IA, Radu AM, Lupașcu IT, Stănculeanu DL. Assessment of health-related quality of life in patients with platinum-sensitive relapsed BRCA mutated high-grade serous epithelial ovarian cancer under treatment with olaparib.
30. **Lector invitat** și participant la Evenimentul Bristol-Myers Squibb “I-O Kidney Cancer Academy”, București, 28 Februarie 2020, cu prezentarea “The microbiome and cancer immunotherapy”
31. **Lector invitat** și participant la OncoHelp Winter School - “Imunoterapia cancerului”, ediția a III-a, Timișoara, 20-22 Februarie 2020
- a. moderator sesiune tineri oncologi: “A new actor on the oncology scene: The microbiome”
32. Participant la MicrobiotaMi Congress 2020, Milano, 5-7 Februarie 2020
- a. prezentare poster și orală flash: Preda M, **Gheorghe AS**, Holban AM, Ditu LM, Mihai MM, Manolescu CSL, Popa GL, Popa MI. Biofilm and soluble virulence factors produced by Staphylococcus spp. strains isolated from skin microbiota in people with acne.
33. Participant la CNSTM (Congresul Național pentru Studenți și Tineri Medici), ediția a XXI-a, București, Decembrie 2016
- a. prezentare orală: Bidea A, Simion I, Preda M, **Gheorghe AS**, Popa MI. Data on nasal and pharyngeal microbial carriage in medical students.

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

Proiectul (Teza de doctorat) cuprinde mai multe părți/tipuri de studii:

### **1. Studiu descriptiv retrospectiv observațional unicentric**

Studiul „Strategii de tratament în cancerul ovarian avansat: Chirurgie de citoreducție primară și chimioterapie adjuvantă sau chimioterapie neoadjuvantă și citoreducție de interval?” își propune să ofere o prezentare „*real-life*” a rezultatelor pentru pacientele cu cancer ovarian seros de grad înalt, în stadiile III-IV, care au fost primit chimioterapie neoadjuvantă urmată de intervenția chirurgicală citoreductivă de interval, comparativ cu intervenția chirurgicală citoreductivă primară și chimioterapie neoadjuvantă. Aceasta este o tema de dezbatere activă la nivelul comunității științifice. Pentru a beneficia de rezultate ale supraviețuirii generale la 5 ani, am documentat datele pacientelor care au suferit intervenție chirurgicală primară sau un prim ciclu de chimioterapie neoadjuvantă între 1 ianuarie 2018 și 31 decembrie 2018.

### **2. Studiu analitic observațional de cohortă**

Studiul „Scorul HRD (de deficiență de recombinare omoloagă) determinat prin instabilitatea genomică într-un lot de paciente cu cancer ovarian” verifică ipoteza că pacientele cu cancer ovarian care prezintă un scor ridicat de HRD, determinat prin analiza instabilității genomice, au un prognostic mai bun și răspund mai favorabil la terapiile țintite, cum ar fi inhibitorii PARP, comparativ cu pacientele care au un scor HRD scăzut sau absent. Această ipoteză presupune că scorul HRD poate servi ca biomarker predictiv pentru eficacitatea tratamentelor personalizate și ar putea influența atât supraviețuirea globală, cât și supraviețuirea fără progresie la pacientele cu cancer ovarian. Pentru a evalua scorul HRD într-o populație de paciente din România, am elaborat un studiu analitic observațional de cohortă.

### **3. Studiu de caz și review de literatură**

Studiul „Impactul inhibitorilor PARP asupra supraviețuirii pe termen lung în cancerul ovarian avansat cu mutație BRCA1”, bazat pe un studiu de caz și review de literatură despre mutațiile BRCA în România, a plecat de la ipoteza că inhibitorii PARP îmbunătățesc semnificativ supraviețuirea pe termen lung la pacientele cu cancer ovarian avansat care prezintă mutații BRCA, comparativ cu pacientele care nu primesc acest tratament. Această ipoteză sugerează că tratamentul cu inhibitori PARP are un impact pozitiv asupra supraviețuirii globale și fără progresie la pacientele cu mutație BRCA, oferind un beneficiu terapeutic semnificativ.

În acest capitol, sunt discutate particularități care pot explica răspunsul îndelungat și oferă o perspectivă clinică cercetării academice.

#### 4. Propunere de studiu clinic analitic experimental

Studiul clinic prospectiv „OVAGIOME - Ovarian cancer and VAGInal microbiOMe interactions for Enhanced therapeutic outcomes" va avea ca obiectiv final modularea microbiomului vaginal la pacientele cu cancer ovarian avansat prin administrarea de probiotice vaginale concomitent cu chimioterapia neoadjuvantă cu scopul de amplifica răspunsul la tratament și a obține răspuns patologic complet în urma intervenției chirurgicale de citoreducție de interval. Probioticele vaginale pot produce factori de apărare pentru a menține un micromediu vaginal sănătos, pot interacționa cu agenții patogeni potențiali și pot remedia disbioza microbiană. În plus, probioticele vaginale au capacitatea de a regla răspunsul inflamator și imun al organismului, iar unele tulpini bacteriene manifestă proprietăți cu potențial anti-cancerigen, care ar putea avea efecte apoptotice asupra celulelor canceroase, modulând expresia moleculelor de micro-ARN și afectând semnalizarea celulelor tumorale.

#### **1. Strategii de tratament în cancerul ovarian avansat: Chirurgie de citoreducție primară și chimioterapie adjuvantă sau chimioterapie neoadjuvantă și citoreducție de interval? - Studiu retrospectiv observațional unicentric**

Studiul își propune să ofere o prezentare „real-life” a rezultatelor pentru pacientele cu cancer ovarian seros de grad înalt, în stadiile III-IV, care au fost primit chimioterapiei neoadjuvante urmată de intervenția chirurgicală citoreductivă de interval, comparativ cu intervenția chirurgicală citoreductivă primară și chimioterapie neoadjuvantă. Aceasta este o tema de dezbatere activă la nivelul comunității științifice. De asemenea, compară rezultatele între cele două strategii de tratament, investighează factorii de risc pentru recidivă și evaluează impactul mutațiilor BRCA și al deficienței HRD asupra rezultatelor pacientelor. Pentru a beneficia de rezultate ale supraviețuirii generale la 5 ani, am documentat datele pacientelor care au suferit intervenție chirurgicală primară sau un prim ciclu de chimioterapie neoadjuvantă între 1 ianuarie 2018 și 31 decembrie 2018.

Aceasta este un studiu observațional, retrospectiv, pe o cohortă de paciente cu cancer ovarian tratate începând cu anul 2018 la Institutul de Oncologie „Prof. Dr. Al. Trestioreanu” din

București, România. Studiul include paciente care îndeplinesc criteriile specifice de includere și excludere, prezentate anterior.

Obiectivul primar este de a compara supraviețuirea globală pe 5 ani (OS) între pacientele care au suferit o intervenție chirurgicală citoreductivă primară și cele care au primit chimioterapie neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală citoreductivă de interval pentru cancer ovarian stadiul IIIA-IVB.

În cadrul acestui studiu, distribuția pacienților s-a realizat pe baza scorului de performanță ECOG, vârstei și indicelui de masă corporală (IMC). Majoritatea pacienților (84%) au avut un scor ECOG de 0, indicând o stare generală bună, fără limitări funcționale. În ceea ce privește vârsta, majoritatea (66%) s-au încadrat în intervalul 60-69 de ani. Distribuția IMC a arătat că 67% dintre paciente erau supraponderale (IMC între 25 și 29,9), iar 14% erau obezi, reflectând o prevalență ridicată a greutateii excesive în acest eșantion.

Distribuția pacienților în funcție de stadiul FIGO și tipul histologic relevă că majoritatea au fost diagnosticați cu boală avansată. Astfel, 36% din paciente se aflau în stadiul IVA, iar 19% în stadiile IIIB și IVB. Din punct de vedere histologic, 91% din paciente prezentau carcinom seros de grad înalt, cea mai frecventă formă de cancer ovarian. În ceea ce privește localizarea tumorală, majoritatea pacienților (95%) aveau tumori localizate la nivelul ovarului, indicând o prevalență majoră a implicării ovariene.

Distribuția mutațiilor BRCA și statusul de deficiență de recombinare omoloagă (HRD) reflectă profilul genetic al pacienților. Testul BRCA nu a fost efectuat la 9% dintre paciente, iar 67% nu au avut mutații BRCA, în timp ce 16% au avut mutații BRCA1 și 8% mutații BRCA2. În ceea ce privește HRD, testul nu a fost efectuat la 65% dintre paciente, iar dintre cei testați, 11% au fost HRD pozitivi, ceea ce poate influența opțiunile de tratament cu inhibitori PARP.

Variabilele au fost analizate în fiecare dintre cele două loturi:

Majoritatea pacienților din ambele grupuri aveau între 60-69 de ani. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri ( $p=0.8633$ ).

Cele mai multe paciente din ambele grupuri aveau un IMC cuprins între 24,9-29,9. Nu au existat diferențe semnificative între grupuri ( $p=0.9795$ ).

Marea majoritate a pacienților (91%) au avut cancer seros de grad înalt, cu puține variații între grupuri ( $p=0.1796$ ).

Majoritatea tumorilor au fost localizate la nivelul ovarului (95%), fără diferențe semnificative între grupuri.

Pacientele din grupul de chimioterapie neoadjuvantă au avut o distribuție echilibrată între stadiile III și IV, în timp ce majoritatea pacientelor din grupul adjuvant au fost în stadiul IV ( $p < 0.001$ ).

Aproximativ 84% din paciente din ambele grupuri au avut un scor ECOG de 0 (fără limitări semnificative în activitățile zilnice) ( $p = 0.9863$ ).

În ambele grupuri, majoritatea pacientelor nu aveau mutații BRCA. Testele BRCA au fost neefectuate la o proporție mică de paciente din ambele grupuri ( $p = 0.1602$ ).

HRD pozitiv a fost semnificativ mai frecvent în grupul cu chimioterapie neoadjuvantă ( $p < 0.001$ ), însă numărul scăzut de teste împiedică concluzionarea unui rezultat semnificativ.

Pacientele operate după chimioterapie neoadjuvantă au o tendință de a avea scoruri Aletti mai mici, ceea ce indică faptul că intervențiile chirurgicale au fost mai puțin complexe în general, probabil datorită efectului chimioterapiei de reducere a volumului tumoral înainte de intervenția chirurgicală. Pacientele operate per primam prezintă scoruri mai mari, ceea ce sugerează intervenții chirurgicale mai complexe.

Complicațiile chirurgicale au survenit în procent de 28,99% la pacientele care au primit chimioterapie neoadjuvantă urmată de citoreducție de interval și în procent de 51,61% la cele la care s-a ales citoreducție primară.

Tratamentul chimioterapic inițial (neoadjuvant sau adjuvant) efectuat la toate pacientele a folosit combinația standard de paclitaxel de carboplatin.

În lotul cu chimioterapie neoadjuvantă, 65,22% dintre paciente (46) au avut un scor KELIM favorabil, pe când în lotul cu chimioterapie adjuvantă, acesta s-a regăsit la 45,16% dintre paciente (14).

După tratamentul adjuvant, 47 de paciente (47,00%) au primit tratament de mentenanță cu Bevacizumab. La momentul respectiv în România, Olaparib nu era rambursat ca tratament de mentenanță după prima linie de tratament, ci doar la tratament de mentenanță după prima recidivă. Nici combinația Olaparib plus Bevacizumab nu era disponibilă. Din acest motiv, ca tratament de mentenanță după prima linie de tratament, pacientele au primit doar Bevacizumab

După prima recidivă, 24 de paciente (24,00%) au primit tratament de mentenanță cu Olaparib, respectiv 46 (46,00%) au primit Bevacizumab.



În funcție de timpul până la prima recidivă, pacientele au fost considerate rezistente (17,00%) sau sensibile (83,00%) la platină. Acest lucru a fost luat în considerare pentru stabilirea tratamentelor subsecvente.

În prima linie de tratament (100 de paciente), carboplatin + paclitaxel este cel mai frecvent utilizat regim (74% dintre paciente), fiind tratamentul standard în cazul tumorilor sensibile la platină. Alte regimuri mai puțin frecvente au inclus carboplatin + gemcitabină (9%), topotecan (8%) și doxorubicină pegylată lipozomală (7%).

În linia a doua de tratament (48 de paciente), carboplatin + paclitaxel rămâne tratamentul dominant ca procent (54,17% din cazuri), dar cu o scădere față de prima linie. Gemcitabina și topotecanul sunt, de asemenea, utilizate (16,67% și 14,58% respectiv).

În linia a treia de tratament (20 de paciente), gemcitabina a fost cel mai utilizat regim (40%), urmat de doxorubicina pegylată lipozomală (20%) și topotecan (15%).

În linia a patra de tratament (8 paciente), opțiunile variază, dar paclitaxelul este cel mai utilizat (37,5%), urmat de etoposid și gemcitabină (25% fiecare).

RFS mediu (media timpului până la prima recidivă) pentru grupul tratat cu chimioterapie neoadjuvantă (N1) este 13,75 luni, comparativ cu 11,38 luni pentru grupul tratat cu chimioterapie adjuvantă (N2). RFS median (timpul până la recidiva pentru 50% dintre paciente) este identic în ambele grupuri: 12 luni. Pacientele din grupul neoadjuvant au o supraviețuire fără recidivă ușor mai lungă, dar medianele sunt aceleași pentru ambele grupuri, ceea ce sugerează că tratamentele oferă beneficii similare.

PFS1 mediu pentru grupul neoadjuvant (N1) este 14,40 luni, comparativ cu 13,83 luni pentru grupul adjuvant (N2). PFS1 median este ușor mai mic pentru grupul neoadjuvant (11 luni) comparativ cu grupul adjuvant (12 luni). Deși diferențele medii sunt minime, grupul tratat adjuvant are un PFS1 median ușor mai lung, indicând un beneficiu marginal în această fază.

PFS2 mediu pentru grupul neoadjuvant este 6,92 luni, comparativ cu 6,23 luni pentru grupul adjuvant. PFS2 median este aproape identic între grupuri: 7 luni (neoadjuvant) și 6 luni (adjuvant). Nu există diferențe majore între grupuri în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie după a doua linie de tratament.

OS mediu este similar între grupuri: 31,78 luni pentru neoadjuvant și 30,74 luni pentru adjuvant. OS median este puțin mai mare în grupul neoadjuvant (27 luni) decât în grupul

adjuvant (26 luni). Supraviețuirea globală este foarte asemănătoare între cele două grupuri, fără diferențe semnificative.

Diferențele dintre chimioterapia neoadjuvantă și adjuvantă sunt minime în ceea ce privește supraviețuirea fără recidivă (RFS), supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS). Cu toate acestea, în unele linii de tratament, chimioterapia neoadjuvantă pare să ofere un avantaj ușor, în special pentru RFS, PFS1, PFS2 și OS. Numărul redus de paciente în unele faze ale studiului limitează semnificația statistică a acestor concluzii.

Pacientele tratate cu chimioterapie neoadjuvantă par să arate o supraviețuire puțin mai bună decât cele operate per-primam, care au primit chimioterapie adjuvantă, în anumite puncte temporale, dar nu există o diferență foarte mare între cele două curbe. Valoarea  $p$  ( $p = 0.08$ ) indică faptul că diferența între cele două grupuri nu este considerată statistic semnificativă la un prag comun de semnificație ( $p < 0.05$ ). Cu toate acestea,  $p$  este relativ aproape de 0.05, ceea ce ar putea sugera o tendință spre o diferență relevantă clinic, dar mai multe date ar putea fi necesare pentru a confirma acest lucru.

Deși grupul tratat cu chimioterapie neoadjuvantă arată o supraviețuire fără recidivă puțin mai lungă decât cel tratat cu chimioterapie adjuvantă, diferența nu este suficient de mare pentru a fi considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

În ceea ce privește PFS1, la pacientele care au primit fie chimioterapie adjuvantă (linia neagră), fie neoadjuvantă (linia roșie), cele două curbe de supraviețuire sunt foarte similare, indicând că nu există o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS).

Valoarea  $p$  de 0,745 indică faptul că nu există o diferență semnificativă statistic între supraviețuirea celor două grupuri, deci atât chimioterapia adjuvantă cât și cea neoadjuvantă au avut efecte comparabile asupra PFS1.

Același lucru este valabil și pentru PFS2, cu o valoare a lui  $p$  de 0,525, fără nicio diferență statistic semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește PFS2.

De asemenea, PFS3 este similar între cele două grupuri, cu  $p$  nesemnificativ statistic ( $p = 0,887$ ).

Diferența numerică descrisă anterior referitoare la OS pe cele 2 brațe nu este susținută din punct de vedere statistic. O valoare  $p$  de 0,579 arată că nu există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între supraviețuirea globală a pacientelor din cele două grupuri.

Pacientele care au primit Olaparib ca terapie de întreținere la prima recidivă au avut o supraviețuire globală semnificativ mai lungă comparativ cu cele care au primit Bevacizumab, iar această diferență este foarte semnificativă statistic ( $p < 0.001$ ). Olaparib pare să fie un tratament de întreținere mai eficient în îmbunătățirea supraviețuirii globale în acest context.

Deși rezultatele sugerează o diferență semnificativă între grupurile tratate cu Bevacizumab și Olaparib, este important de menționat că dimensiunea lotului a fost relativ mică (46 de paciente tratate cu Bevacizumab și 24 cu Olaparib). Astfel, aceste concluzii ar trebui interpretate cu precauție, iar studii viitoare cu un eșantion mai mare sunt necesare pentru a confirma aceste descoperiri și pentru a evalua mai în detaliu eficacitatea tratamentelor.

Pandemia COVID-19 a avut multiple influențe documentate asupra tratamentului pacienților oncologici. În lotul de paciente cu cancer ovarian analizat, 87% dintre acestea nu au fost afectate de pandemie în ceea ce privește tratamentul. Totuși, 7% au avut tratamentele amânate din cauza pandemiei, iar 6% dintre paciente au decedat, posibil ca rezultat al complicațiilor asociate infecției SARS-CoV-2. Deși au avut loc temporizări, aceste rezultate arată că majoritatea pacienților și-au putut continua terapia fără întreruperi majore.

Într-un articol intitulat „Cunoștințe, atitudini și practici legate de pandemia COVID-19 în rândul adulților români cu cancer: un studiu transversal national” (Autori: A. S. Gheorghe, Ș. M. Negru, C. Nițipir, L. Mazilu, M. Marinca, B. Gafton, T. E. Ciuleanu, M. Schenker, R. D. Dragomir, A. D. Gheorghe, P. O. Stovicek, M. Bandi-Vasilica, A. C. Boț, R. I. Mihăilă, D. L. Zob, A. L. Kajanto & D. L. Stănculeanu), publicat în ESMO Open, vol. 6, ianuarie 2021, am analizat influența pandemiei asupra pacienților oncologici.

Pandemia COVID-19 a impus provocări majore pentru furnizorii de îngrijiri oncologice din cauza măsurilor speciale de precauție necesare pacienților oncologici, al căror sistem imunitar este adesea compromis. Studiul a avut scopul de a descrie nivelul de cunoștințe, atitudini și practici legate de COVID-19 în rândul pacienților români cu cancer pentru a evalua impactul pandemiei și eficiența măsurilor de răspuns.

Analizând separat pacientele cu cancer ovarian sau peritoneal primar (82 din 1585), am obținut informații despre percepțiile asupra riscurilor, temerile și influența COVID-19 asupra evoluției bolii la această categorie de diagnostic. 67,50% dintre paciente (n=54) considerau că diagnosticul lor oncologic le conferă un risc suplimentar comparativ cu restul populației pentru a contracta noul coronavirus. În schimb, 88,61% (n=70) nu credeau că acest risc justifică

amânarea tratamentului. Aproape o treime, 35,00% (n=28), se temeau mai mult de progresia bolii oncologice și doar 7,50% (n=6) se temeau mai mult de infecția cu coronavirus.

Rezultatele acestui studiu retrospective aduc o contribuție din lumea reală la dezbateră generală privind gestionarea optimă a pacienților cu cancer ovarian seros de grad înalt în stadii avansate (FIGO III-IV). Deși atât citoreducția primară urmată de chimioterapie adjuvantă, cât și chimioterapia neoadjuvantă urmată de citoreducția de interval au arătat rezultate similare în supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală, alegerea între aceste două abordări rămâne o provocare clinică.

Supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie (PFS): Rezultatele sugerează că nu există diferențe semnificative între cele două abordări terapeutice din punct de vedere al OS și PFS, ambele arătând o supraviețuire comparabilă. Această observație este în concordanță cu studiile clinice anterioare, care au indicat că atât chimioterapia neoadjuvantă, cât și cea adjuvantă sunt opțiuni viabile pentru tratamentul pacienților cu cancer ovarian avansat.

Pacientele care au primit chimioterapie neoadjuvantă au avut, în general, intervenții chirurgicale de complexitate mai redusă (scor Aletti mai mic). Această tendință poate fi explicată prin reducerea volumului tumoral înainte de intervenția chirurgicală, facilitând citoreducția completă. Cu toate acestea, trebuie remarcat că pacientele care au suferit citoreducție primară au necesitat intervenții mai complexe, ceea ce poate influența riscul de complicații postoperatorii.

Deși nu s-au observat diferențe majore între grupuri în ceea ce privește statusul BRCA, pacientele HRD pozitive au avut tendința de a răspunde mai bine la tratamentele pe bază de inhibitori PARP, sugerând că acest biomarker poate juca un rol important în personalizarea tratamentului pentru aceste paciente.

Un procent redus de paciente au fost afectate direct de amânări sau complicații cauzate de pandemie, ceea ce indică un management adecvat al pacienților oncologici în această perioadă dificilă. Totuși, impactul psihologic al pandemiei și temerile legate de întreruperile tratamentului au fost resimțite de o parte dintre paciente, ceea ce subliniază importanța asigurării unei continuități în îngrijirea medicală chiar și în condiții de criză sanitară.

Una dintre principalele limitări ale studiului este caracterul său retrospectiv și numărul relativ redus de paciente incluse, ceea ce poate limita puterea statistică a concluziilor. În plus, tratamentele și accesul la resurse au variat în funcție de contextul pandemic, ceea ce poate

influența rezultatele. De asemenea, în ultimii 5 ani, progresele terapeutice și aprobările/rambursările de medicamente au generat alte tipuri potențiale de conduită terapeutică pentru cazurile clinice similare celor din studiu. Studii prospective de mai mare amploare sunt necesare pentru a valida aceste descoperiri și a furniza dovezi suplimentare în sprijinul uneia dintre cele două abordări terapeutice.

Rezultatele acestui studiu sugerează că atât citoreducția primară cât și chimioterapia neoadjuvantă urmată de chirurgie sunt opțiuni viabile pentru pacientele cu cancer ovarian avansat.

Cu toate acestea, alegerea între chimioterapia neoadjuvantă urmată de citoreducție de interval și citoreducția primară urmată de chimioterapie adjuvantă pentru tratamentul cancerului ovarian seros de grad înalt în stadii avansate depinde de o serie de factori clinici și prognostici specifici fiecărei paciente.

Pacientele cu mutații BRCA sau cu deficiență de recombinare omoloagă (HRD) pot avea un răspuns mai bun la tratamentele pe bază de inhibitori PARP, care sunt mai eficiente după chimioterapia neoadjuvantă, oferind astfel un avantaj suplimentar pentru această abordare.

Citoreducția primară este de obicei preferată la pacientele cu o stare generală bună (ECOG 0-1), cu boală rezecabilă din punct de vedere chirurgical și cu un risc mai scăzut de complicații. Aceasta este asociată cu un prognostic mai bun, mai ales în cazurile în care se poate obține o citoreducție completă.

În concluzie, alegerea între aceste două abordări trebuie să fie individualizată, luând în considerare atât caracteristicile tumorale, cât și starea generală a pacientei și resursele disponibile. Decizia se bazează pe un echilibru între riscurile asociate fiecărei strategii și beneficiile pe termen lung pentru pacienta respectivă.

## **2. Scorul HRD (de deficiență de recombinare omoloagă) determinat prin instabilitatea genomică într-un lot de paciente cu cancer ovarian - impactul asupra practicii clinice**

Scorul de deficiență de recombinare omoloagă (HRD - Homologous Recombination Deficiency) este o abordare de analiză moleculară care cuantifică rata celulară de achiziție a rupturilor cromozomiale folosind modele cantitative specifice numite „cicatrici genomice”.

S-a demonstrat că celulele cu valori ridicate ale HRD sunt mai sensibile la inhibitorii poli (ADP-riboză) polimerazei și la terapia cu platină. Datorită valorii predictive și prognostice puternice, Consensul European al Experților recomandă testarea BRCA și HRD pentru pacientele diagnosticate cu cancer ovarian avansat.

Testarea genetică HRD (inclusiv pierderea heterozigoției - LOH, tranzițiile de stare la scară largă - LST și dezechilibrul alelic telomeric - TAI) are valoare prognostică (supraviețuire fără progresie și supraviețuire generală) și un impact asupra planului de tratament cuprinzător, care a fost validat de un număr mare de studii clinice.

Probele incluse în acest studiu au fost reprezentate de țesut bioptic, încorporat în parafină, recoltat de la persoane de sex feminin cu diagnostic primar de cancer ovarian. Țesutul fixat în formol și încorporat în parafină (FFPE) de la pacientele cu diagnostic primar de cancer ovarian pentru care s-a realizat testarea a fost solicitat de la departamentele externe de patologie ori de câte ori calitatea și/sau cantitatea țesutului tumoral nu a fost suficientă pentru testarea HRD.

Selecția pacientelor a fost făcută folosind recomandările ghidurilor ESMO și a inclus pacientele confirmate cu cancer ovarian, tubar sau peritoneal. În plus, 23 dintre paciente aveau deja metastaze. Un criteriu important de includere a fost că pacientele trebuiau să fie BRCA1/2 negative la o testare anterioară a celulelor tumorale.

Testarea a fost efectuată utilizând determinarea scorului de instabilitate genomică, care a fost determinat prin însumarea scorurilor LOH, TAI și LST folosind platforma OncoScan C.N.V. (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, SUA).

Materialul genetic a fost extras folosind kit-ul QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen, Hilden, Germania). Concentrația a fost determinată utilizând kitul de testare Qubit™ dsDNA HS (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, SUA) pe un fluorometru Qubit. Materialul genetic extras a fost testat pe OncoScan CNV pe o platformă Affymetrix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, SUA) urmând instrucțiunile producătorului.

OncoScan Affymetrix este un kit care se bazează pe tehnologia MIP (Molecular Inversion Probe) și are capacitatea de a detecta „cicatrici genomice” în ADN-ul degradat, cum ar fi cel al țesutului tumoral FFPE. Rezultatele sunt analizate folosind programul Chromosome Analysis Suite (ChAS) cu genomul de referință GRCh37.

Un rezultat pozitiv HRD se datorează mutațiilor somatice ale genelor BRCA1 și BRCA2 și/sau scorului de instabilitate genomică  $\geq 42$ . O probă HRD negativă este definită atât de genele

BRCA somatice de tip sălbatic, cât și de un scor de instabilitate genomică  $< 42$ . Pacientele care aveau deja mutații somatice în genele BRCA ar putea fi candidate bune pentru terapia cu Bevacizumab și inhibitori PARP. Prin urmare, din cauza fondurilor limitate, am selectat doar pacientele cu mutații somatice BRCA1 și BRCA2 de tip sălbatic pentru studiul curent.

Pentru testele HRD bazate pe țesuturi moleculare, selecția zonei tumorale reprezentative și evaluarea procentului de celule maligne, necroză și componente inflamatorii sunt de o importanță fundamentală. De obicei, se recomandă un minimum de 30% de componentă tumorală pentru a garanta detectarea unei variante prin tehnici moleculare.

Lotul studiat a inclus 100 de paciente de sex feminin de origine caucaziană, din România, cu vârsta cuprinsă între 42 și 77 de ani, care au fost diagnosticate cu carcinom ovarian seros de grad înalt, cancer de trompe uterine sau peritoneal primar. Pacientele selectate nu au avut mutații BRCA1 sau BRCA2 somatice și au primit terapie cu chimioterapie de primă linie și Bevacizumab.

Cohorta inițială a fost formată din 100 de paciente, dintre care 30 de paciente au avut probe care nu îndeplineau criteriile pentru a efectua testarea HRD. Unul dintre cele mai importante criterii este ca probele FFPE (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded - fixate în formol și încorporate în parafină) să fie analizate, pregătite de laboratorul de anatomie patologică și să aibă un conținut tumoral minim de 30%. Un alt criteriu important este integritatea ADN-ului tumoral; laboratorul a testat concentrația de ADN extras în fiecare probă și au existat cinci probe care au avut sub 162,4 ng/μl (măsurare Qubit - o metodă utilizată pentru a cuantifica concentrația de acizi nucleici, ADN sau ARN, în probe biologice, folosind fluorometre; sistemul Qubit utilizează coloranți fluorescenți care se leagă specific de moleculele țintă, iar intensitatea fluorescenței emise este proporțională cu cantitatea de material genetic prezent în probă).

Un total de 30% dintre probe au fost astfel inadecvate și inacceptabile pentru teste ulterioare.

Vor fi prezentate datele a de 70 de paciente de sex feminin pentru care s-a efectuat testarea HRD cu următoarele rezultate: 20 de paciente au fost testate negativ și 50 de paciente au fost testate pozitiv, cu un scor HRD ridicat.

Pacientele care au avut un scor HRD ridicat au fost urmărite și vor fi prezentate managementul terapeutic și rezultatul general.

30% dintre paciente au avut un scor HRD între 42 și 61. În plus, 13 paciente (26%) au fost HRD pozitive, cu un scor între 82 și 101, în timp ce 12 paciente (24%) au avut un scor între 62 și 81.

Cele mai mari scoruri HRD (142–161) au fost prezente în doar 2% din cazurile analizate (1 pacientă).

Intervalul de vârstă a fost 42–77 de ani. Astfel, vârsta medie a fost de 63,16 ani.

Scorul cel mai ridicat a fost LST pentru fiecare pacientă, dar toate scorurile împreună au raportat cicatricile genomice ale țesutului tumoral într-un mod mai precis decât atunci când au fost luate separat.

Majoritatea pacientelor au fost diagnosticate cu cancer ovarian în stadiu FIGO IIIC (29, 58%; 95% CI: 43,21%–71,81%), având cel mai mare scor mediu HRD 85 (85, Std. Dev. = 25,42).

Pacientele care erau eligibile pentru terapia de întreținere cu inhibitori PARP trebuiau să aibă un răspuns complet (CR) sau un răspuns parțial (PR) de la chimioterapia cu platină. Din 50 de paciente, 35 au beneficiat de terapii cu inhibitori PARP, cu supraviețuirea globală, mediană fără progresie (PFS) a fost crescută de la 4 luni la 8,2 luni (HR 0,38; 95% CI 0,35–0,47;  $p < 0,001$ ).

Studiul de față a arătat că implementarea testării HRD este fezabilă, în ciuda faptului că în prezent se desfășoară pe tichete farmaceutice, iar timpul general de răspuns pentru primirea rezultatelor HRD a fost acceptabil de lung pentru decizia de tratament. Cu toate acestea, cea mai critică problemă pentru efectuarea testării HRD este cantitatea de țesut tumoral care trebuie să fie disponibilă. Un număr considerabil de mare de paciente nu a primit un rezultat suficient al testului HRD din cauza lipsei de țesut tumoral disponibil, fiind posibil ca unele dintre aceste paciente să nu fi primit tratament optim din această cauză.

Pe de altă parte, testarea HRD ar trebui să înceapă cât mai curând posibil pentru a permite disponibilitatea mai rapidă a rezultatelor testelor pentru planificarea fermă a terapiei de întreținere. După ce paciențele au fost supuse unei intervenții chirurgicale primare și apoi au primit șase cicluri de chimioterapie la fiecare trei săptămâni (o durată de aproximativ 126 de zile), rezultatele studiului prezent au fost disponibile după o medie de 35 de zile, ceea ce a fost acceptabil și în conformitate cu analizele genomice centrale raportate anterior.



Lipsa acoperirii costurilor de către sistemul național de sănătate înseamnă că nu tot personalul medical este conștient de disponibilitatea acestor teste prin tichete pentru pacientele lor, ceea ce este unul dintre cele mai semnificative dezavantaje pentru primirea mai rapidă a rezultatelor HRD și accesul tuturor pacienților cu cancer ovarian de grad înalt.

Proporția mare de teste HRD neeligibile - în prezentul articol, acest lucru a avut loc pentru 30% dintre paciente - a fost o altă preocupare logistică semnificativă care a fost subliniată în analiză. Absența unui material tumoral suficient a fost singura cauză a rezultatelor HRD ne semnificative. Deoarece o parte semnificativă a tumorilor sunt deja în remisie până la acest punct, așteptarea că se va găsi suficient țesut tumoral în specimenul de biopsie uneori foarte mic pentru a efectua testarea HRD este adesea înșelătoare. În studiul curent, nu am putut localiza suficient țesut tumoral la 30% dintre paciente.

Deoarece eficacitatea și starea de aprobare a terapiei de întreținere care va fi administrată ulterior poate fi în mare măsură de încredere pe statutul HRD, este important ca cantitatea și calitatea țesutului tumoral utilizat pentru stabilirea diagnosticului să fie suficient de mare. Un factor semnificativ în scurtarea timpului de realizare pentru testarea HRD este cantitatea de țesut tumoral prezentă în momentul diagnosticării. Dacă testul inițial nu a reușit, ar fi putut fi necesare noi blocuri tumorale FFPE pentru a reface procedura, ceea ce ar fi prelungit așteptarea pentru rezultatul testului HRD.

Procesul de încapsulare în parafină care fusese folosit a deteriorat în mare măsură probele de ADN FFPE. Elemente de descurajare suplimentare pentru procesul de screening genetic pentru semnaturile mutațiilor pot fi introduse prin parametrii procedurii de parafinizare.

Relația dintre testarea somatică HRD/BRCA și testarea panel este un alt lucru la care trebuie să ne gândim. Testarea pentru panourile germinale care cuprind gene HRR nu poate fi omisă, deoarece rezultatele HRD oferă adesea informații neconcludente.

Cu toate acestea, există inițiative academice semnificative în desfășurare pentru a verifica testele HRD alternative la cele care sunt deja accesibile pentru a reduce costurile și a îmbunătăți performanța.

Având în vedere că majoritatea pacienților din cohorta noastră au avut un rezultat favorabil și o rată de supraviețuire mai mare, testarea HRD este eficientă și ar trebui să existe studii ulterioare cu un număr mai mare de paciente pentru a avea o imagine mai clară a tabloului HRD din România.

Prin urmare, testarea HRD trebuie optimizată permanent, ținând cont de controversele diverselor metodologii de testare și diferitele limite (cut off) de identificare, pentru a maximiza beneficiul pacientei oncologice.

Alegerea unui „standard de aur” pentru testarea HRD este una dintre cele mai mari probleme. Cele mai recente teste moleculare, clinice, funcționale și genomice au beneficii și dezavantaje. Testele HRD ale cicatricilor genomice care au fost validate cu succes până în prezent sunt valoroase în estimarea amplitudinii beneficiului inhibitorilor PARP și pot fi utilizate pentru a ghida luarea deciziilor de terapie. Ele nu reușesc să abordeze caracterul complicat și dinamic al fenotipului HRD, ceea ce le limitează utilitatea (mai ales în scenariul recurent sensibil la platină). Prin urmare, pentru a maximiza potențialul inhibitorilor PARP la pacientele cu HGOC, sunt necesari biomarkeri mai buni pentru a determina starea actuală a HR a pacientei, ceea ce poate necesita teste compozite.

Testarea HRD în practica clinică detectează „cicatricile genomice” ca măsură indirectă a instabilității genomice prin deficiența de reparare a leziunilor ADN. Testele validate până în prezent evaluează procentul de LOH determinat prin secvențierea SNP-urilor sau folosind un scor calculat prin combinarea a trei factori: SNP-LOH, dezechilibrul alelic al telomerilor (TAI) și LST.

Inhibitorii PARP acționează asupra lor la nivelul rupturilor monocatenarului ADN, prevenind repararea eficientă, crescând instabilitatea genomică și conducând astfel la moartea celulelor tumorale.

### **3. Impactul inhibitorilor PARP asupra supraviețuirii pe termen lung în cancerul ovarian avansat cu mutație BRCA1 - Studiu de caz și Review de literatură**

Supraviețuirea fără progresie (PFS) de peste 109 luni, este un succes semnificativ pentru tratarea cancerului ovarian, prezentat în acest caz clinic. Este important de subliniat că pacienta a avut PFS de 65 în urma tratamentului cu Olaparib. Acest PFS se aliniază cu tot mai multe dovezi care susțin eficacitatea inhibitorilor PARP în extinderea ratelor de supraviețuire. Remisiunea radiologică completă menținută din august 2018 până în februarie 2022 subliniază potențialul utilizării Olaparib ca terapie de întreținere, redefinind paradigmele supraviețuirii în cancerul ovarian și reprezentând o dovadă a potențialului durabil al tratamentului oncologic personalizat oferit de inhibitorii PARP.

Acest element important a determinat deliberări clinice privind durata tratamentului de întreținere cu Olaparib, în special în contextul în care pacienta menține remisiunea completă, având în vedere riscul scăzut de sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută ca efect secundar al inhibitorilor PARP2. Studii suplimentare ar putea investiga durata optimă a tratamentului luând în calcul mecanismele bine cunoscute de rezistență dobândită.

Cazul exemplifică complexitățile și potențialele succese în gestionarea unui caz de cancer ovarian avansat cu mutația BRCA1, evidențiind impactul transformator al inhibitorilor PARP în oncologie. Abordarea tratamentului individualizat, ghidată de profilarea genetică și adaptată la schimbările dinamice ale stării bolii, a permis prelungirea supraviețuirii și menținerea calității vieții. Cazul subliniază, de asemenea, necesitatea unei abordări multidisciplinare continue și adaptabilitatea planurilor de tratament în funcție de evoluția pacientelor, recidivele și complicațiile acestora. Rolul chirurgiei (intervențiile de citoreducție tumorală) în cancerul ovarian rămâne un pilon central în gestionarea bolii, oferind un beneficiu clar de supraviețuire atunci când este executată optim și integrată cu terapii sistemice precum chimioterapia, tratamentele țintite cum ar fi inhibitorii PARP și terapia hormonală precum Tamoxifenul.

Este evident rolul mutațiilor BRCA1 și BRCA2 ca biomarkeri pentru un beneficiu deosebit de lung la Olaparib, deși într-o populație limitată (o treime din cazurile din Study 19); speculăm că unele mutații individuale ar putea fi de o importanță deosebită în acest sens. PFS-ul de 65 de luni pentru pacienta din prezentarea de caz a depășit supraviețuirea globală mediană (mOS) de 51,7 luni raportată în studiul pivotal SOLO-2, în care Olaparib a fost administrat pacientelor cu cancer ovarian seros de grad înalt sau endometrioid recidivat, care erau sensibile la platină.

#### **4. Propunere de studiu clinic analitic experimental**

Studiile asupra microbiomului vaginal, intestinal și tumoral descrise în capitolul 2 din partea generală aduc o nouă dimensiune în capacitatea de a personaliza tratamentul cancerului ovarian și de a îi îmbunătăți prognosticul. Această cercetare sugerează că microbiomul poate influența evoluția bolii și răspunsul la tratament, oferind noi direcții pentru terapiile personalizate. Introducerea microbiomului ca biomarker și țintă terapeutică în cancerul ovarian ar putea transforma modul în care abordăm acest tip de cancer, contribuind la dezvoltarea unor tratamente mai eficiente și mai bine adaptate nevoilor fiecărei paciente.

Am dezvoltat un concept de studiu clinic prospectiv, OVAGIOME, care se concentrează pe interacțiunile dintre microbiomul vaginal și cancerul ovarian. Această propunere urmărește să investigheze modul în care compoziția microbiomului poate influența evoluția bolii și răspunsul la tratamente, precum chimioterapia și inhibitorii PARP. Această direcție de cercetare aduce un aport semnificativ la domeniul emergent al microbiomului în oncologie, oferind perspective noi pentru terapiile personalizate și introducând microbiomul ca un nou biomarker în managementul cancerului ovarian. Studiul clinic prospectiv „OVAGIOME - Ovarian cancer and VAGInal microbiOMe interactions for Enhanced therapeutic outcomes" va avea următoarele obiective: Descrierea compoziției/diversității microbiotei cervicovaginale la pacientele cu cancer ovarian; Interpretarea datelor rezultate din aplicarea unui chestionar pentru evaluarea factorilor comportamentali, socioeconomici, genetici și de mediu la pacientele cu cancer ovarian, pentru stabilirea relației cauzale între eubioza sau disbioza microbiomului vaginal și evoluția cancerului ovarian; Identificarea unor biomarkeri microbieni predictivi pentru răspunsul la tratament; Determinarea existenței unei corelații între factorii clinico-patologici, genetici și microbiomul vaginal/intestinal; Modularea microbiomului vaginal la pacientele cu cancer ovarian prin administrarea de probiotice vaginale concomitent cu chimioterapia neoadjuvantă cu scopul de amplifica răspunsul la tratament și a obține răspuns patologic complet în urma intervenției chirurgicale de citoreducție de interval. Probioticele vaginale pot produce factori de apărare pentru a menține un micromediu vaginal sănătos, pot interacționa cu agenții patogeni potențiali și pot remedia disbioza microbială. În plus, probioticele vaginale au capacitatea de a regla răspunsul inflamator și imun al organismului, iar unele tulpini bacteriene manifestă proprietăți cu potențial anti-cancerigen, care ar putea avea efecte apoptotice asupra celulelor canceroase, modulând expresia moleculelor de micro-ARN și afectând semnalizarea celulelor tumorale.

### **Concluzii și contribuții personale**

1. Studiul retrospectiv observațional unicentric privind strategiile de tratament în cancerul ovarian avansat: Am realizat un studiu unicentric retrospectiv care a comparat două strategii terapeutice majore pentru pacientele cu cancer ovarian avansat: chirurgia de citoreducție primară urmată de chimioterapie adjuvantă versus chimioterapia neoadjuvantă urmată de

citoreducția de interval. Studiul a inclus o analiză detaliată a ratei de supraviețuire globală (OS), supraviețuirii fără progresie (PFS), precum și a impactului factorilor clinico-patologici și demografici asupra răspunsului la tratament. Această lucrare aduce date noi privind factorii care influențează decizia terapeutică adaptate contextului local și optimizează ghidurile clinice, demonstrând că ambele strategii pot fi eficiente, dar alegerea trebuie personalizată pentru fiecare pacientă în funcție de stadiul bolii și comorbidități, ținând cont de circumstanțele sale clinice.

2. Studiul HRD și impactul asupra practicii clinice: Într-un lot de paciente cu cancer ovarian, am evaluat relevanța clinică a scorului de deficiență de recombinare omoloagă (HRD) determinat prin instabilitatea genomică. Am observat o corelație semnificativă între scorurile HRD ridicate și răspunsul favorabil la inhibitorii PARP. Acest studiu validează HRD ca un biomarker cheie în personalizarea tratamentului cancerului ovarian, susținând utilizarea sa pe scară largă pentru a ghida deciziile terapeutice, în special în cazurile de mutații BRCA negative, extinzând astfel opțiunile terapeutice.

3. Studiu de caz asupra impactului inhibitorilor PARP în supraviețuirea pe termen lung: În acest studiu de caz, am prezentat o pacientă cu cancer ovarian avansat, cu mutație BRCA1, care a primit tratament cu Olaparib, având un PFS semnificativ. Printr-un review de literatură, am evaluat eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu inhibitor PARP, în corelație cu alți factori clinici și genetici. Studiul de caz aduce dovezi suplimentare privind rolul esențial al inhibitorilor PARP în prelungirea supraviețuirii globale și a calității vieții pacientelor, mai ales în cazul celor cu mutații BRCA1/2. Deși cazurile clinice au un nivel minim de evidență pentru deciziile clinice, acestea contribuie la literatura de specialitate și pot oferi informații despre tratamente personalizate în funcție de anumite particularități ale pacientelor.

4. Studiul clinic prospectiv „OVAGIOME - Ovarian cancer and VAGInal microbiOME interactions for Enhanced therapeutic outcomes” subliniază necesitatea unor studii suplimentare pentru a valida potențialului microbiomului și a dezvolta noi ghiduri clinice, care să includă testarea microbiomului și aplicarea de terapii adjuvante bazate pe probiotice, astfel încât tratamentele oncologice să devină cât mai bine ținute și eficiente și cât mai personalizate.

5. Colaborarea cu echipe multidisciplinare: Cercetarea mea s-a bazat pe colaborarea cu echipe multidisciplinare, incluzând colegi din domeniile geneticii, microbiologiei și chirurgiei oncologice. Această abordare integrată permite o evaluare complexă a fiecărui caz, contribuind la personalizarea tratamentului și la o mai bună înțelegere a interacțiunilor dintre factorii clinico-

patologici și genetici asociați cu prognosticul. Această metodologie este esențială pentru progresul viitor în managementul cancerului ovarian. De asemenea, colaborarea cu alți colegi oncologi din alte centre universitare a fost o componentă importantă a cercetării mele. Această colaborare a facilitat schimbul de cunoștințe, colaborarea în efectuarea diverselor studii, fiind un pas spre dezvoltarea unor studii multicentrice.

6. Pornind de la recoltarea datelor retrospective despre cancerul ovarian pentru studiul retrospectiv observațional, se poate spera pe viitor la implementarea unui registru regional de cancer ovarian, care să centralizeze datele clinico-patologice, genetice și moleculare ale tuturor pacientelor. Acest registru ar permite nu doar monitorizarea evoluției bolii și a răspunsului la tratament, dar și o analiză comparativă între diferite abordări terapeutice, oferind astfel o bază solidă pentru elaborarea de strategii viitoare de tratament personalizat. Registrul poate servi drept model național pentru colectarea de date în timp real și pentru îmbunătățirea supravegherii și tratamentului cancerului ovarian în România.

## Bibliografie selectivă

Machida H, Tokunaga H, Matsuo K, Matsumura N, Kobayashi Y, Tabata T, Kaneuchi M, Nagase S, Mikami M. Survival outcome and perioperative complication related to neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 May 1;46(5):868-75.

Feng Z, Wen H, Li R, Liu S, Fu Y, Chen X, Bi R, Ju X, Wu X. Comparison of survival between primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancers in a personalized treatment cohort. *Frontiers in Oncology*. 2021 Feb 10;10:632195.211.

Tao, M.; Wu, X. The role of patient-derived ovarian cancer organoids in the study of PARP inhibitors sensitivity and resistance: From genomic analysis to functional testing. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2021, 40, 338. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02139-7>.

Herzog, T.J.; Vergote, I.; Gomella, L.G.; Milenkova, T.; French, T.; Tonikian, R.; Poehlein, C.; Hussain, M. Testing for homologous recombination repair or homologous recombination deficiency for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: A current per-spective. *Eur. J. Cancer* 2023, 179, 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.10.021>.

Patel, J.N.; Braicu, I.; Timms, K.M.; Solimeno, C.; Tshiaba, P.; Reid, J.; Lanchbury, J.S.; Darb-Esfahani, S.; Ganapathi, M.K.; Sehouli, J.; et al. Characterisation of homologous recombination deficiency in paired primary and recurrent high-grade serous ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 2018, 119, 1060–1066. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0268-6>.

Heitz, F.; Ataseven, B.; Staniczok, C.; Denkert, C.; Rhiem, K.; Hahnen, E.; Heikau, S.; Moubarak, M.; Welz, J.; Dages, T.; et al. Implementing HRD Testing in Routine Clinical Practice on Patients with Primary High-Grade Advanced Ovarian Cancer. *Cancers* 2023, 15, 818. <https://doi.org/10.3390/cancers15030818>

Stanculeanu D, Median DM, Cebotaru CL, Teodorescu G, Voinea C. EP987 Prevalence and spectrum of BRCA mutations in patients with platinum-sensitive ovarian cancer from Romania – results of an observational study. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: A52.

Vidra R, et al. Spectrum of BRCA1/2 Mutations in Romanian Breast and Ovarian Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19, 4314. [doi.org/10.3390/ijerph19074314](https://doi.org/10.3390/ijerph19074314).

Bolton KL, et al. Association between BRCA 1 and BRCA 2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012; 307(4): 382-390. doi:10.1001/jama.2012.20

Łaniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nature Reviews Urology*. 2020;17:232-250

Chambers LM, Bussies P, Vargas R, Esakov E, Tewari S, Reizes O, et al. The microbiome and gynecologic cancer: current evidence and future opportunities. *Current Oncology Reports*. 2021 Aug;23(8):92. DOI: 10.1007/s11912-021-01079-x

Rizzo AE, Gordon JC, Berard AR, Burgener AD, Avril S. The female reproductive tract microbiome—implications for gynecologic cancers and personalized medicine. *Journal of Personalized Medicine*. 2021 Jun 11;11(6):546. DOI: 10.3390/jpm11060546

Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy vaginal microbiota and influence of probiotics across the female life span. *Frontiers in Microbiology*. 2022:787. DOI: 10.3389/fmicb.2022.819958

Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nature medicine*. 2019 Oct;25(10):1500-4. DOI: 10.1038/s41591-019-0600-6