

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA" DIN BUCUREȘTI

---

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

ETAPA CHIRURGICALĂ ÎN CARCINOAMELE  
EPITELIULUI DE SUPRAFAȚĂ OVARIAN. STUDIU  
CRITIC  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BRĂTUCU EUGEN

Student-doctorand:

Dr. SUBȚIRELU GEORGE DANIEL

ANUL

2024

---

# Cuprins

Introducere

I. Partea generală	7
1. Cancerele epitelului de suprafață ovarian	
1.1 Încadrare nosologică. Cancerogeneză	7
1.2 Epidemiologie	10
1.2.1 Incidența	10
1.2.1 Mortalitate	12
1.2.3 Boală rară. Definiție și aplicabilitate	13
1.3 Etiopatogenie	13
1.4 Screening	15
1.5 Anatomie patologică. Clasificare	15
1.6 Tablou clinic și diagnostic pozitiv	16
1.7 Stadializare. Factori de prognostic	17
1.8 Tratament	19
1.8.1. Tratament chirurgical.	19
1.8.1.1 Stadii incipiente	19
1.8.1.2 Stadii avansate	20
1.8.2 Tratament medical	21
1.8.3 Radioterapia	22
1.9 Recidivele locoregionale. Citoreducția secundară	23
1.10 Supravegherea post-terapeutică	23
II. Contribuții personale	24
2. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	24
2.1 Ipoteza de lucru	24
2.2 Obiectivele generale	24
3. Metodologia generală a cercetării	25

4. Studiul 1: Descrierea și analiza caracteristicilor seriei de cazuri cu cancere ale epiteliului de suprafață ovarian, carcinoame ale tubelor uterine și carcinoame primare peritoneale	29
4.1 Introducere	29
4.2 Material și metodă	29
4.3 Rezultate	30
4.4 Discuții	36
4.5 Concluzii	37
5. Studiul 2: Descrierea și analiza procedurilor chirurgicale efectuate în seria de cazuri cu cancere ovariene față de stadializarea TNM / AJCC	38
5.1 Introducere	38
5.2 Material și metodă	39
5.3 Rezultate	39
5.4 Discuții	46
5.5 Concluzii	47
6. Studiul 3: Descrierea și analiza cancerelor epiteliului de suprafață al ovarului și a procedurilor chirurgicale efectuate în funcție de histotipuri	48
6.1 Introducere	48
6.2 Material și metodă	49
6.3 Rezultate	49
6.4 Discuții	58
6.5 Concluzii	59
7. Studiul 4: Analiza probabilităților de supraviețuire, a duratei medii și mediane	

supraviețuirii în seria de cazuri	61
7.1 Introducere	61
7.2 Material și metodă	61
7.3 Rezultate	65
7.4 Discuții	81
7.5 Concluzii	88
8. Limitele cercetării	89
9. Concluzii generale și contribuții personale	93

Bibliografie

Anexa 1

Anexa 2

## Introducere

În cancerele ovariene chirurgia reprezintă pivotul tratamentului alături de care tratamentul oncologic medical este recomandat în cele mai multe cazuri [1,2,3].

Cancerle ovariene sunt o entitate în care sunt grupate cancerle epitelului de suprafață al ovarului (OSEC) (peste 90% dintre cancerle ovariene) și cancerle țesuturilor proprii ale ovarului - ale cordoanelor sexuale-stromei și ale celulelor germinale (~5% dintre cancerle ovariene).

Dintre OSEC carcinoamele seroase high-grade (HGSC) reprezintă 70%, cele endometrioide (EC) 10%, carcinoamele cu celulă clară (CCC) 10% (în populațiile de origine caucaziană), cele mucinoase (MC) 3%, carcinoamele seroase low-grade (LGSC) 5% [4,5].

Deși OSEC reprezintă 2,5% din cazurile de cancer la femei acestea determină 5% din decese [6], cu un raport mortalitate/incidență  $>0,6$  [7], fiind prima cauză de deces dintre cancerle ginecologice [8].

În OSEC, potrivit datelor de genomică și imunohistochimie acumulate în ultimele decade, sunt agregate mai multe entități nosologice diferite cu etiologii distincte [9-16] care au originea în epiteliiile diferitelor organe genitale interne ce au însă origine embriologică comună și pentru care s-a propus termenul de “epiteliu Müllerian extrauterin” [17,18], majoritatea OSEC fiind astfel legate în dezvoltarea lor de componentele tractului reproductiv feminin provenite din ductele paramezonefrice Mülleriene: tubele falopiene, uterul, colul uterin, porțiunea superioară a vaginului [16], neoplazii pentru care caracteristica comună principală este diseminarea la ovare și de asemenea frecvent la organele genitale și pelvine învecinate [12-14].

Este general acceptat că trompa uterină este la originea multora dintre OSEC și a cancerelor peritoneale primare și că carcinomul intraepitelial seros al tubei uterine este un precursor al majorității carcinoamelor seroase de grad înalt ovariene și peritoneale [10,12].

Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) - Tumorile Tractului Genital Feminin ediția a 5-a (2020) reflectă cunoștințele actuale asupra biologiei carcinoamelor ovariene. Având în vedere că folosirea imunohistochimiei a crescut reproductibilitatea clasificării carcinoamelor ovariene [19], și că datele acumulate arată diferențe de prognostic

între histotipuri [20,21], se recomandă folosirea ei în clasificarea OSEC în histotipuri / subtipurii ale carcinoamelor ovariene: carcinoame seroase de grad înalt (HGSC), carcinoame seroase de grad scăzut (LGSC), carcinoame endometrioide (EC), carcinoame cu celule clare (CCC), carcinoame mucinoase (MC) [21].

În ultimii ani înțelegerea carcinogenezei ovariene care până recent era bazată pe morfologie ține din ce în ce mai mult seama de clasificarea moleculară, astfel că noile modele patogenice și clasificarea histopatologică curentă integrează descoperirile de genetică moleculară [15,22] corelând comportamentele clinice cu fenotipurile histopatologice și caracteristicile moleculare, cu încadrarea OSEC în histotipuri și determinând adecvarea tratamentului OSEC [9,20].

Am abordat această temă, pornind de la clasificarea histopatologică curentă, pentru a evalua rezultatele tratamentului chirurgical și al asocierii acestuia cu tratamentul (neo)adjuvant medical atât în contextul caracterizării moleculare actuale cât și a histotipurilor propuse pentru OSEC.

Pentru acest studiu am stabilit următoarele obiective:

- Să descrie și analizeze caracteristicile unei serii de cazuri, dintr-un centru oncologic de referință, cu cancere ale epiteliului de suprafață ovarian, carcinoame ale tubelor uterine și carcinoame primare peritoneale pentru care tratamentul este același cu cel al HGSC;
- Să descrie și analizeze procedurile chirurgicale efectuate în cancerle ovariene față de stadializarea TNM / FIGO / AJCC;
- Să descrie și analizeze caracteristicile seriei de cazuri cu cancere ale epiteliului de suprafață ovarian în funcție de histotipurile înregistrate și să discute tratamentul chirurgical al cancerelor epiteliului de suprafață ovarian ținând seama de caracterizările moleculare actuale și de modelele patogenice propuse;
- Să analizeze probabilitățile de supraviețuire, durata medie și mediana supraviețuirii a seriei de cazuri, cu subobiective: analiză de supraviețuire cu metoda Kaplan Meier; analiză de supraviețuire cu tabela actuarială; regresie Cox.

În finalul acestui studiu se evaluează și precizează limitele sale și modalitățile de depășire a acestora.

## **I.Partea generală**

### **1.Cancerle epiteliului de suprafață ovarian**

## **1.1. Încadrare nosologică. Cancerogeneză**

Cancerul ovarian este o boală eterogenă cu mai multe tipuri de tumori cu caracteristici și comportamente clinice diferite, ceea ce face ca lămurirea cancerogenezei sale să fie o problemă majoră.

Studiile publicate începând cu anii 2000 de grupul lui Kurman, Shih, Vang, Kuhn, și ceilalți, de la The Johns Hopkins Medical Institutions, Departments of Pathology, Gynecology/Obstetrics and Oncology, bazate pe studii morfologice și de genetică moleculară au propus un model care clasifică diferitele tipuri de carcinoame ale epitelului de suprafață ovarian în tipul I și tipul II, cu diferențe evidente în privința trăsăturilor lor de genetică moleculară [9,12,15,16,36].

### **Epidemiologie**

În raportările și în studiile epidemiologice publicate în *Global Cancer Observatory* de către *International Agency for Research on Cancer* și de către *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* al *National Cancer Institute (NCI)* din Statele Unite cancerele ovariene sunt raportate și analizate ca o singură entitate [43,44].

#### **1.2.1. Incidența**

Potrivit GLOBOCAN în anul 2022 în România s-au raportat 1786 cazuri noi de cancer ovarian care a reprezentat 1,7% din totalul de 104661 cazuri noi de cancer, situând cancerele ovariene pe locul 17 între cazurile noi de cancer în anul 2022; riscul cumulativ pentru cancerul ovarian a fost de 1,1 [43].

#### **1.2.2. Mortalitate specifică prin cancer ovarian. Supraviețuire**

În anul 2022 GLOBOCAN a raportat pentru România 1195 decese cu cauza medicală înregistrată prin cancer ovarian, situându-l pe locul 12 între decesele prin cancer, cu o mortalitate proporțională de 2,1% pentru decesele prin cancer ovarian [43].

#### **1.2.3. Boala rară. Definiție și aplicabilitate**

Bolile rare potrivit Comisiei Europene – Directoratul C Sănătate Publică și Evaluarea Riscului sunt definite ca fiind acele boli care “*incluzându-le pe cele de origine genetică, sunt afecțiuni amenințătoare de viață sau cronice debilitante cu o prevalență atât de redusă încât sunt necesare eforturi societale combinate, speciale, pentru a le aborda. Ca orientare în frecvența acestora, prevalența este definită în jurul valorii de 5 cazuri per 10000 locuitori*” [45].

Potrivit raportării GLOBOCAN pentru anul 2022 în Europa incidența cancerului ovarian a fost de 69472 cazuri, prevalența a fost de 208930 cazuri, situând această maladie la periferia bolilor rare [43].

### **1.3. Etiopatogenie**

Dacă în studiul cancerogenezei ovariene s-au făcut progrese, factorii etiologici au rămas în continuare mai puțin cunoscuți.

Studiile au identificat mai mulți factori de risc asociați cu cancerul epitelial ovarian cu mențiunea că s-a observat că aceștia variază în funcție de histotipuri [47] și cu toate că este cunoscut faptul că sunt diferențe în evoluția lor naturală, morfologie și genomică/moleculare totuși în studiile epidemiologice cancerul ovarian este frecvent analizat ca o singură afecțiune [48].

### **1.4. Screening**

În prezent nu există teste de screening recomandate pentru cancer ovarian. Trialul de screening al cancerului prostatei, plămânului, colo-rectal și ovarian care pentru ovar a evaluat folosirea ecografiei transvaginale și a markerului CA125 nu a decelat beneficii asupra mortalității prin cancer ovarian pentru o perioadă de până la 19 ani de urmărire [47,52].

### **1.5. Anatomie patologică. Clasificare**

*Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății a Tumorilor - Tumorile Tractului Genital Feminin ediția a 5-a (2020) ține cont de cunoștințele actuale asupra biologiei carcinoamelor ovariene [21].*

### **1.6. Tablou clinic și diagnostic pozitiv**

Diagnosticul cancerelor ovariene este stabilit în urma examenului histopatologic care de cele mai multe ori presupune intervenție chirurgicală.

Evaluarea statusului clinic și biologic corelată cu statusul nutrițional al pacientei sunt importante pentru stabilirea statusului *good surgical candidate vs poor surgical candidate* și influențează indicația de tratament [3].

### **1.7. Stadializare. Factori de prognostic**



Potrivit Manual for Staging of Cancer 2nd ed. (1977) “*Stadializarea cancerului nu este o știință exactă. Pe măsură ce devin disponibile noi informații despre etiologie și metode noi de diagnostic și tratament, clasificarea și stadializarea cancerului se vor modifica.*” [57].

Prognosticul în cancerul ovarian este determinat atât de expansiunea anatomică loco-regională și la distanță a cancerului, cât și de caracteristicile de biologie moleculară și genomică, așa cum sunt cele șase subtipuri moleculare ale carcinoamelor seroase și endometrioide ovariene identificate în studiul grupului lui Tothill, precum și de răspunsul acestora la tratament [13,59].

## **1.8. Tratament**

În tratamentul cancerelor epitelului de suprafață ovarian chirurgia reprezintă elementul esențial, alături de care tratamentul medical este recomandat în stadiile II – IV, dar și în unele dintre stadiile I.

### **1.8.1. Tratament chirurgical**

În cancerul epitelial ovarian doar 10% dintre paciente sunt diagnosticate în stadii incipiente (*early-stage*) [60]. Potrivit studiilor publicate de grupurile lui Bristow (2015) și Querleu (2017) un tratament cât mai adecvat și mai bine efectuat pentru fiecare pacientă este condiționat de un centru cu volum mare unde echipa chirurgicală și medicală are calificare și experiență astfel pacienta având o șansă mai mare ca tratamentele furnizate să fie în concordanță cu recomandările din ghidurile de tratament. Protocoalele operatorii standardizate oferă date mult mai complete și mai valoroase pentru evaluări decât protocoalele operatorii nestandardizate [1,61,62].

#### **1.8.1.1 Stadiu incipient (*early stage*)**

În stadiile incipiente ale cancerelor epiteliale ovariene este esențială stadializarea cuprinzătoare și exereza recomandată standard este de histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie infracolică, acestea printr-o laparotomie mediană, putând fi avut în vedere abordul minimal invaziv [1,63].

#### **1.8.1.2 Stadii avansate (*advanced stage*)**

În stadiile avansate, ținta tratamentului chirurgical este rezecția completă a tuturor leziunilor carcinomatoase macroscopice prin debulking surgery.

Pentru atingerea acestui scop, în funcție de extensia leziunilor, pentru *Primary Debulking Surgery (PDS)* pot fi necesare peritonectomii extinse, rezecții viscerale, rezecții diafragmatice, limfadenectomie retroperitoneală inclusiv limfadenectomii celiace, intenția actului chirurgical fiind R0 (fără tumoră reziduală macroscopică) [1,64].

### **1.8.2 Tratament medical**

În carcinoamele epiteliului de suprafață ovarian raportat la actul chirurgical, tratamentul medical atunci când este recomandat poate fi posterior chirurgiei – *tratament adjuvant* sau să preceadă actul chirurgical – *tratament neoadjuvant* [70-72].

### **1.8.3 Radioterapia**

Studii recente, cel al grupului lui Brown și cel al grupului lui Fields & McGuire, arată că radioterapia are un rol în tratamentul recidivelor loco-regionale ale cancerului ovarian [78,79].

## **1.9 Recidivele locoregionale. Citoreducția secundară**

Citoreducția secundară pentru recidivele loco-regionale este tratamentul chirurgical efectuat la un moment ulterior tratamentului de debulking și terapiei citostatice. Din date publicate reiese că, în particular pacientele cu un interval liber de boală mai lung de 12 - 24 de luni și cu cel mult 1 – 2 recidive tumorale abdominală sau pelvină au beneficiu consecutiv citoreducției secundare [60,72,80,81].

## **II. Contribuții personale**

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

#### **2.1 Ipoteza de lucru**

Ipoteza de lucru și scopul principal al acestui studiu, pornind de la clasificarea histopatologică curentă, este să analizeze și să evalueze detaliat procedurile chirurgicale efectuate și rezultatele care au fost obținute, fiind cunoscută amploarea și dificultatea chirurgiei radicale în stadiile avansate, față de noile modele patogenice și entități nosologice propuse care au la bază studii de genetică moleculară și de a observa noi grupe de prognostic având în vedere entitățile nosologice conturate și totodată de a identifica posibile criterii de ghidare pentru adecvarea și îmbunătățirea tratamentului. Scopul secundar este de a identifica limitările acestui studiu.

## 2.2 Obiective generale

- (1) Să descrie și analizeze caracteristicile unei serii de cazuri, dintr-un centru oncologic de referință, cu cancere ale epiteliului de suprafață ovarian, carcinoame ale tubelor uterine și carcinoame primare peritoneale pentru care tratamentul este același cu cel al HGSC.
- (2) Să descrie și analizeze procedurile chirurgicale efectuate în cancerele ovariene față de stadializarea TNM / FIGO / AJCC.
- (3) Să descrie și analizeze caracteristicile seriei de cazuri cu cancere ale epiteliului de suprafață ovarian în funcție de histotipurile înregistrate și să discute tratamentul chirurgical al cancerelor epiteliului de suprafață ovarian ținând seama de caracterizările moleculare actuale și de modelele patogenice propuse.
- (4) Să analizeze probabilitățile de supraviețuire, durata medie și mediana supraviețuirii a seriei de cazuri.

## 3. Metodologia generală a cercetării: Material și metodă

Studiile sunt observațional retrospective, efectuate pe o serie de 263 paciente înregistrate pe o perioadă de 8 ani între ianuarie 2014 și decembrie 2021 într-un singur centru de referință - Secția 1 Chirurgie Generală și Oncologică – Institutul Oncologic „Al. Trestioreanu” București cu o perioadă de urmărire de 28 de luni, până la 30 aprilie 2024. Datele au fost extrase din baza de date electronică a centrului, din fișele medicale și condicile de operații pentru procedurile chirurgicale și din buletinele de analize histopatologice. Criteriul de includere în studiu este diagnosticul de cancer / carcinom ovarian, al tubelor uterine și primar peritoneal, fiind excluse din cercetare pacientele cu cancere ovariene ale celulelor germinale sau ale cordoanelor sexuale-stromei. Timpul de urmărire până la 30 aprilie 2024 a fost stabilit ca dată de cenzură.

S-a creat baza de date în programul Microsoft Office Excel 2021 în care au fost încărcate variabilele, grupate și descrise, cantitative, calitative (demografice, medicale, chirurgicale).

Cazurile au fost analizate pe stadiile TNM/AJCC/FIGO și pe subtipurile histopatologice / histotipuri – *Clasificarea OMS* pentru întreaga serie de cazuri și pe subploturi.

Procedurile chirurgicale în carcinoamele ovariene sunt intervenții complexe. Stadiile IIB până la III și IV ale bolii necesită peritonectomie și rezecții (multiple) viscerale pentru a se obține R0 / citoreducția optimă. Pentru ușurința descrierii și analizei acestor proceduri,

le-am rezumat și codificat după cum urmează: 1= biopsie (a tumorii sau a peritoneului) cu abord laparoscopic / laparotomie; 2= anexectomie bilaterală / unilaterală (BA/UA) +/- histerectomie totală (TH) +/- omentectomie +/- biopsii peritoneale; 3= (2) cu histerectomia totală cu anexectomie bilaterală (THBA) +/- pe cale extraperitoneală/subperitoneală + peritonectomii (exclusiv diafragmatice) și electrocauterizare a leziunilor carcinomatoase peritoneale; 4= (3) cu rezecții viscerale (multiple) +/- stoma; 5= (4) cu peritonectomii diafragmatice / stripping / rezecție parțială a diafragmului; 6 = chirurgie paleativă.

Când și dacă este efectuată chirurgia de citoreducție este descrisă ca și: chirurgie primară de debulking (Primary Debulking Surgery - PDS) sau chirurgie de citoreducție după NACT / la interval (Interval Debulking Surgery - IDS).

Complicațiile înregistrate au fost clasificate în grade potrivit sistemului Clavien-Dindo.

Rezultatele tratamentului chimioterapic au fost înregistrate ca: răspuns complet (Complete Response - CR), răspuns parțial (Partial Response - PR), boala stabilă (Stable Disease -SD) și boală în progresie (Progressive Disease - PD).

Au fost înregistrate și analizate recidivele locale și la distanță, intervalul de timp până la diagnostic și tratamentul lor.

Planul de analiză statistică (SAP) include statistici descriptive cu distribuții ale  $t$  și  $z$ -score; rezultatele pentru variabilele cantitative sunt exprimate ca valori medii și CI95% pentru estimări; toate celelalte variabile sunt exprimate ca proporții, pentru a permite formularea de ipoteze în observațiile finale și constă în: stadializarea TNM cu gruparea pe stadii pentru intervenția chirurgicală principală (stadializare AJCC/FIGO și pTNM); descrierea procedurilor chirurgicale principale și frecvența lor; statusul de *poor surgical candidate* (PSC) (da/nu); probabilitățile de supraviețuire: probabilitatea globală neajustată și probabilitățile ajustate în funcție de stadializare și histopatologie cu estimări și CI95% pentru toată seria și sub-loturi: stadializare, histotip, status PSC. Metodele statistice utilizate au fost Kaplan-Meier (probabilități neajustate) și tabele de viață actuariale pentru probabilitățile ajustate la 12 luni și 60 de luni (TFS) pentru: stadializarea TNM chirurgicală: I până la IV, Histotipuri: 1= HGSC, 2=LGSC, 3= Carcinosarcom CS, 4= Carcinom cu celule clare CCC, 5= Carcinom endometrioid EC, 6= Carcinom mucinos MC, 7= Carcinom rar RC și 8= Tumori border-line BLT. În raportare au fost utilizate durata de supraviețuire medie cu CI95% și durata de supraviețuire mediană. Comparația a fost făcută cu testul logrank.

A fost efectuată analiza de regresie Cox pentru identificare de predictori ai duratelor de supraviețuire la: 12 luni, 24 luni și 60 de luni.

Analiza a fost efectuată cu Microsoft Office Excel 2021 și IBM SPSS v23.0.

## **Studiul 1: Descrierea și analiza caracteristicilor seriei de cazuri cu cancer ale epitelului de suprafață ovarian, carcinoame ale tubelor uterine și carcinoame primare peritoneale**

### **4.1. Introducere**

Cancerle epitelului de suprafață ovarian sunt afecțiuni cu caracteristici clinice, histologice, imunohistochimice diferite, aproape 50% dintre cazuri fiind diagnosticate la pacienți cu vârsta între 55 și 74 de ani [15,16,20,44].

*Scopul* acestui studiu este să descrie și analizeze caracteristicilor unei serii de cazuri, dintr-un centru oncologic de referință, cu cancer ale epitelului de suprafață ovarian, carcinoame ale tubelor uterine și carcinoame primare peritoneale.

### **4.2. Material și metodă**

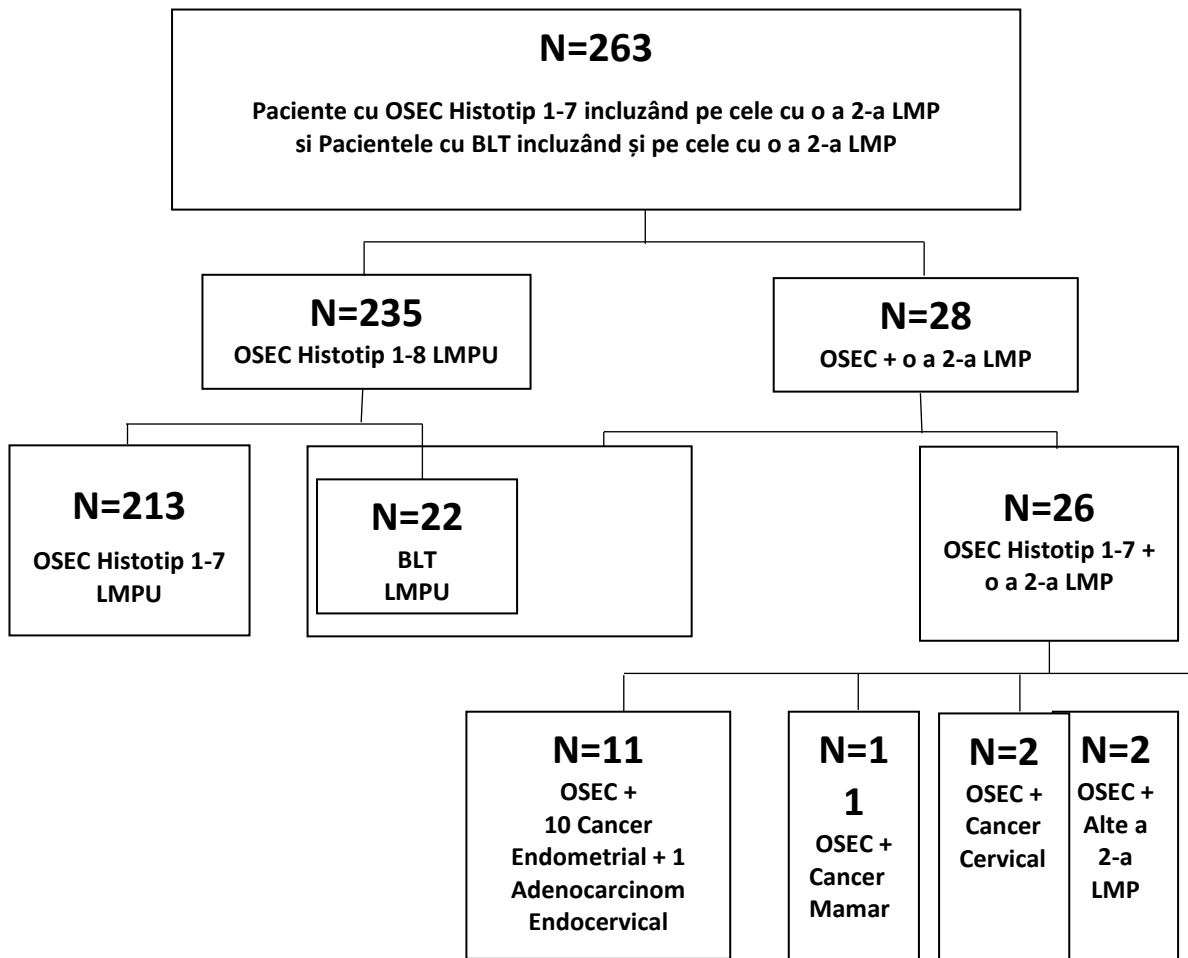
În studiu carcinoamele epitelului de suprafață ovarian sunt definite ca fiind cele atribuite ca origine epitelului ovarian de înveliș cu origine mezodermală, fiind excluse din studiu tumorile maligne ale celulelor germinale și cele ale cordoanelor sexuale-stromei.

### **4.3 Rezultate**

Un total de 263 de pacienți care au fost operați în Secția Chirurgie Generală și Oncologică 1 a Institutului Oncologic „Al. Trestioreanu” București au fost înregistrați pe o perioadă de opt ani (ian. 2014 – dec. 2021). Lotul analizat este ilustrat în Figura 1.

*Vârsta* pacienților la diagnostic a fost cuprinsă în intervalul de de la 19 la 84 de ani, cu o valoare medie de 57,8 (sd 12,2 ani) și o mediană de 58 de ani. Pacienții PSC au avut o vârstă medie de 67,4 (sd 11,9) ani; diferența medie de 10,5 ani are un CI95% de 5,5 până la 15,5 ani. În Tabelul I vârsta a fost comparată pentru cazurile BLT față de toate celelalte tipuri (de la 1 la 7). A fost observată o diferență medie de 9,3 ani (cu un CI95% de la 3,5 la 15,0;  $p=0,003$ ) la diagnostic, cu cea mai mică valoare medie de 49,4 ani pentru sublotul BLT comparativ cu 58,7 ani pentru toate celelalte tipuri, această diferență fiind semnificativă statistic. O defalcare pe principalele histotipuri (1-7), excluzând BLT, arată cum vârsta

medie variază de la 53,7 ani pentru LGSC la 60,3 ani pentru HGSC, iar aceste diferențe au fost testate și nu sunt semnificative statistic (Tabelul I).



OSEC = Ovarian Surface Epithelial Cancer = cancer al epiteliului de suprafață ovarian

BLT = Ovarian Borderline Tumor / Potențial Malign Scăzut / Cancer Ovarian Histotip 8

LMP = Localizare Malignă Primară

LMPU = Localizare Malignă Primară Unică

Figura 1 Dimensiunea lotului inclus în studiu (n=263)

Sunt descrise și analizate *dimensiunea tumorii primare, stadializarea chirurgicală, tipurile histopatologice, lichid pleural, durata intervenției chirurgicale, antecedentele personale patologice, uni / bilateralitatea leziunilor.*

#### **4.4 Discutii**

Cazurile cu status biologic scăzut (Poor Surgical Candidate – PSC), sunt în număr mic (n=24) dar probabilitatea lor de supraviețuire este semnificativ mai mică decât la cazurile non-PSC, diferență care devine mai vizibilă după 12 luni: 37% față de 53% la 12 luni și 11% față de 27% la 60 de luni (Tabelul III) (*rezultatele detaliate sunt prezentate în Capitolul 7 – Studiul 4*).

#### **4.5. Concluzii**

Având în vedere faptul că OSEC este o boală relativ rară și ca este importanta colectarea unui număr substanțial de date clasificate în funcție de histotip pentru a progresa în cunoașterea cancerului ovarian, este crucial să se stabilească un efort de colaborare a centrelor terțiare [13,60].

### **Studiul 2: Descrierea și analiza procedurilor chirurgicale efectuate în cancerele ovariene față de stadializarea TNM / AJCC**

#### **5.1 Introducere**

În tratamentul cancerelor epitelului de suprafață ovarian chirurgia reprezintă pivotul, tratamentul oncologic medical fiind recomandat în stadiile II – IV și pentru cazuri selecționate în stadiul I [72].

*Scopul principal* al acestui studiu este să descrie și analizeze procedurile chirurgicale efectuate conform ghidurilor terapeutice în funcție de stadializarea TNM / FIGO / AJCC a cancerelor ovariene, tubelor falopiene și primare peritoneale, și a rezultatelor acestora.

#### **5.2 Material și metodă**

Pentru ușurința descrierii și analizei procedurilor chirurgicale le-am rezumat și codificat așa cum este prezentat la *Capitolul 3 – Metodologia generală a cercetării*, unde totodată sunt arătate și stadializarea TNM / AJCC / FIGO, criteriile pentru chirurgia citoreductivă și de raportare a țesutului tumoral rezidual, a complicațiilor tratamentului chirurgical, și de raportare a rezultatelor tratamentului oncologic medical.

#### **5.3 Rezultate**

Toate cele 263 de paciente au suferit cel puțin o procedură chirurgicală. Distribuția principalelor proceduri chirurgicale efectuate la starea clinică optimă a pacientelor, pe tip, este descrisă cu următoarele rezultate: 55% au fost supuse unei anexectomii bilaterale/unilaterale +/- histerectomie totală +/- omentectomie +/- biopsii peritoneale; 23% au fost supuse HTAB +/- pe cale extraperitoneală/subperitoneală +/- omentectomie +/- biopsii peritoneale plus + peritonectomii (exclusiv diafragmatice) și electrocauterizarea leziunilor carcinomatoase peritoneale; 15% au fost supuse HTAB +/- pe cale extraperitoneală/subperitoneală +/- omentectomie +/- biopsii peritoneale + peritonectomii (exclusiv diafragmatice) și electrocauterizare leziuni carcinomatoase peritoneale, plus rezecții viscerale (multiple) +/- stome; 3% au fost supuse HTAB +/- pe cale extraperitoneală/subperitoneală +/- omentectomie +/- biopsii peritoneale + peritonectomii și electrocauterizare a leziunilor carcinomatoase peritoneale, +/- rezecții viscerale (multiple) +/- stome, cu peritonectomii/stripping diafragmatic/rezecție parțială a diafragmei.

În plus față de aceste proceduri chirurgicale în 38 de cazuri au fost efectuate sampling limfoganglionar și/sau limfadenectomii pentru ganglioni ilio-obturatorii +/- aorto-cavi: HGSC n=25, LGSC n=4, EC n=2 și câte unul pentru histotipurile CS și RC.

Pentru stadiile IIB până la IV (Figura 2) rezultatele arată un efort continuu pentru citoreducție maximală, așa cum impun și recomandările ESGO și NCCN (24-26), cu procedurile chirurgicale 3, 4 și 5 reprezentând 42% în această serie de 263 de cazuri, fiind apropiate de datele publicate în literatură [64].

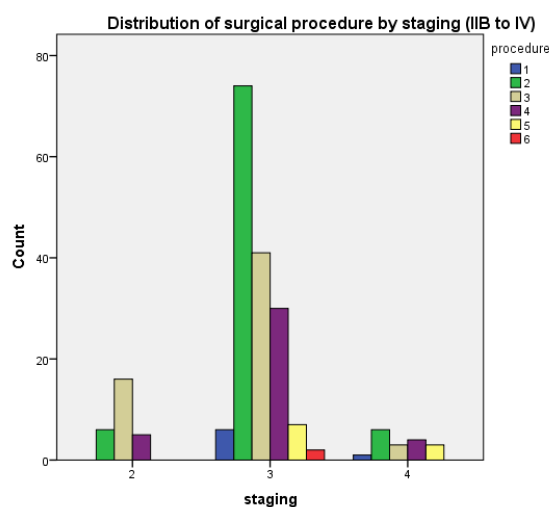


Figura 2 Distribuția procedurilor chirurgicale după stadiile IIB - IV



Complicații au fost înregistrate la 25 de pacienți (rata de 9,5%), după scala Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale: gradul II n=9, gradul IIIa n=2, gradul IIIb n=3, gradul IVa n=2, gradul IVb n=4, gradul V n=5. Rata fatalității cauzată de complicații în această serie de cazuri este de 5/25.

Un total de 101 paciente (38%) din n=263 din această serie nu au înregistrat țesut rezidual postoperator, 60 de paciente fiind în stadiul I și IIA.

Operația de debulking (DS) a fost efectuată pentru n=182 de paciente (stadiile IIB până la IV), dintre care n=132 au fost PDS și n=50 IDS. Au fost înregistrate trei tipuri de proceduri ca DS: R0=fără tumoră reziduală=41, R2=tumoră reziduală cu cut-off la 2 cm (ca maxim acceptat în datele publicate, ținta fiind însă de R2< 1cm [1,2,3]) pentru citoreducția optimă=110, peste 2 cm definind citoreducția suboptimă =31. La 21 de paciente nu a fost posibilă debulking surgery din cauza extinderii leziunilor tumorale. Rezultatele prezentate pentru pacientele cu debulking surgery cu țesut tumoral rezidual (n=141), cu dimensiuni variabile (cm), au înregistrat următoarele constatări: sub 0,5 cm (14% cazuri), 0,5 până la 1 cm (35%), 1,1 până la 1,5 cm (9%), 1,6 până la 2 cm (20%) și peste 2 cm (22%). Din cele 24 de cazuri de PSC, jumătate au înregistrat țesut rezidual peste 1 cm.

În această serie de cazuri s-au înregistrat 143 de recidive peritoneale și/sau limfoganglionare retroperitoneale în care au fost înregistrate n=54 proceduri chirurgicale și 56 metastaze la distanță excluzând metastazele peritoneale cu n=14 proceduri chirurgicale.

#### **5.4. Discuții**

Rezultatele care arată o supraviețuire de 35% în sub-lotul histotipurilor 1-7 se încadrează în intervalul datelor publicate [6].

#### **5.5. Concluzii**

Cancerul ovarian este rar și această serie de cazuri pe o perioadă de 8 ani a arătat că histotipul HGSC a fost cel mai frecvent tip de tumora diagnosticat (63%) dintre cazuri. În urma analizei am constatat pentru n=213 durata medie de supraviețuire (luni): stadiul I-81; stadiul II-54; stadiul III-32; stadiul IV-19, iar probabilitățile de supraviețuire la 60 de luni sunt: stadiul I-73%; stadiul II-42%; stadiul III-18%; stadiul IV- 11%.

## **Studiul 3: Descrierea și analiza cancerelor epiteliului de suprafață al ovarului și a procedurilor chirurgicale efectuate în funcție de histotipuri**

### **6.1 Introducere**

Acest studiu descrie și analizează procedurile chirurgicale efectuate la o serie de cazuri de OSEC dintr-un singur centru de referință, în funcție de histotipurile din *Clasificarea OMS (2020)*, propuse în acord cu studiile de genomică și moleculare și caracterizării imunohistochimice.

### **6.2 Material și metodă**

Lotul luat în studiu, histotipurile și codificarea procedurilor chirurgicale sunt cele descrise la *Capitolul 3-Metodologia generală* și în *Capitolul 4-Studiul 1*.

### **6.3. Rezultate**

Rezultatele analizei bivariante pentru procedurile chirurgicale și histotip sunt prezentate pentru toate cazurile cu șase proceduri principale înregistrate în protocoalele operatorii (Tabelul II).

Sunt descrise și analizate *HGSC, LGSC, CS, CCC, EC, MC, RC, BLT*.

### **6.4. Discuții**

Carcinoamele ovariene sunt o afecțiune malignă la limita bolilor rare, iar dacă sunt analizate separat în funcție de histotipuri se încadrează ca boli rare. Cu toate acestea, trecerea de la examenele de morfopatologie la genetică moleculară în ultimii ani s-a dovedit a fi un pas important în ghidarea managementului terapeutic al acestei boli grave și fatale, care a cunoscut doar o oarecare îmbunătățire a supraviețuirii în ultimii 30 de ani [13,14,30,90].

*Vârsta* la diagnostic se încadrează în intervalul descris în literatură, BLT apar la femei cu 10 ani mai tinere decât femeile cu OSEC invazive [83].

*HGSC* și *LGSC* au fost privite ca grade diferite ale aceluiași tip histopatologic de carcinom ovarian până la studiile grupurilor lui Kurman, Crum, Köbel și multe altele. *LGSC* au un răspuns mai redus la chimioterapia cu asocierea platină-taxani, dar răspunde la terapie endocrină [75-77]. Analiza procedurilor chirurgicale pentru aceste histotipuri a arătat pentru cazurile *HGSC* stadiile III și IV n=66 proceduri chirurgicale 3, 4 și 5, iar pentru cazurile

Tabel II Rezultatele analizei bivariate: procedura chirurgicala principala efectuata la starea clinica optima si histotipul (n=263)

	Procedura chirurgicala						Total
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	
Histotip	Biopsie (a tumorii sau a peritoneului): Abord laparoscopic/ Laparotomie	Anexectomie bilaterală/unilaterală +/- Histerectomie totală +/- Omentectomie +/- Biopsii peritoneale	(2) cu HTAB +/- pe cale extraperitoneală/su bperitoneală + peritonectomii (exclusive diafragmatice) și electrocauterizarea leziunilor carcinomatoase peritoneale	(3) cu rezecții viscerale (multiple) +/- stomă	(4) cu peritonectomii diafragmatice / stripping / rezecție parțială a diafragmului	Operatii paleative	
HGSC	5	84	38	28	8	2	165
LGSC	-	9	6	4	-	-	19
CS	1	2	2	2	-	-	7
CCC	-	2	3	1	1	-	7
EC	-	16	7	3	1	-	27
MC	-	6	-	-	-	-	6
RC	-	4	3	1	-	-	8
BLT	1	21	2	-	-	-	24
Total	7	144	61	39	10	2	263

LGSC stadiul III (nu au fost înregistrate cazuri stadiul IV în aceasta serie) n=7 proceduri chirurgicale 3 și 4, realizarea citoreducției maxime fiind vizată pentru ambele histotipuri. Deoarece histotipul LGSC pare să aibă un răspuns mai slab la terapia adjuvantă, este extrem de importantă stadializarea completă și rezecția chirurgicală completă a tuturor leziunilor macroscopice [1-3,76,77].

*EC* n=27 apare din focare de endometrioză de pe ovar [20]. În acest studiu ele reprezintă n=27, cu n=5 carcinoame endometriale endometrioide sincrone tratate totodată, cu o estimare a probabilității de supraviețuire fără tumori (%) la 60 de luni de 66% pentru acest histotip având în vedere că atât intervenția chirurgicală, cât și chimioterapia pe bază de platină sunt eficiente [73].

*Carcinomul ovarian cu celule clare* este, ca histotip, o boală rară și, în mod similar cu carcinomul endometrioid, apare din endometrioză, ceea ce înseamnă că țesutul de origine nu este ovarul [20]. În studiu s-au înregistrat n=7 cazuri cu stadiile II și III reprezentând n=6 și procedurile chirurgicale 3, 4 și 5 pentru n=5, cu o estimare a probabilității de supraviețuire fără tumori (%) la 60 de luni de 14%, fiind cunoscută controversa dacă paclitaxelul este sau nu un medicament activ pentru CCC [14].

## **6.5 Concluzii**

Cancerul ovarian este rar și această serie de cazuri pe o perioadă de 8 ani a arătat că histotipul HGSC a fost cel mai frecvent tip de tumora diagnosticat (63%) dintre cazuri. Având în vedere numărul mic de paciente din sub-loturi, majoritatea rezultatelor analizei de supraviețuire nu au o diferență semnificativă statistic; totuși semnificația clinică rămâne importantă și, având în vedere evoluțiile în diagnosticul și tratamentul OSEC, pot ghida noi cercetări în această patologie.

## **Studiul 4: Analiza probabilităților de supraviețuire, a duratei medii și medianei supraviețuirii în seria de cazuri**

### **7.1 Introducere**

Analiza de supraviețuire face parte din obiectivele cercetării medicale prin care este explorat un rezultat primar al intervențiilor și tratamentului chirurgical și medical, acela de a da ani vieții.

## 7.2 Material și metodă

Subobiectivele adresate sunt: (1) Analiză de supraviețuire cu metoda Kaplan-Meier; (2) Analiză de supraviețuire cu tabela actuarială; (3) Regresie Cox pentru identificare de predictor ai duratelor de supraviețuire.

Metodele statistice utilizate au fost Kaplan-Meier (probabilități neajustate) și tabela actuarială pentru a obține probabilitățile ajustate la 12 și 60 luni (supraviețuire fără tumoră), cu ajustare făcută pentru: stadializare pTNM de la I la IV, histotipuri (Studiul 3): 1=HGSC, 2=LGSC, 3=CS, 4=CCC, 5=EC, 6=MC, 7=RC, 8=BLT.

### *Planul de analiză*

Pentru analiza de supraviețuire procesarea datelor și graficele au fost efectuate cu MS Excel și IBM SPSS Statistics v23.0. Au fost calculate probabilități, durata medie și mediană de supraviețuire cu intervale de încredere 95% (IC 95%). Compararea rezultatelor a fost făcută cu testul logrank. Rezultatele analizei de supraviețuire sunt prezentate în Secțiunea 7.3.

Analiza a fost făcută pe toate cazurile dar au fost calculate probabilități de supraviețuire și pentru subploturi de cazuri, de exemplu dacă tumora primară era unică sau nu, cu excluderea unui anumit histotip, în funcție de stadializarea chirurgicală, a clasificării pe histotipuri și cazurile inoperabile (Poor Surgical Candidate cases sau PSC).

Rezultatele reprezentative sunt prezentate în Secțiunea 7.3. De asemenea o parte din rezultatele acestui Studiu au fost publicate în articolul intitulat: "Ovarian Carcinoma: A Single Centre Eight-Year Case-Series Study with Survival Analysis". *Chirurgia*. 2024; 119(4):379-390.

## 7.3 Rezultate

Un total de 263 cazuri au fost descrise în Studiile 1, 2 și 3 care au suferit 364 de proceduri chirurgicale.

### *Analiza de supraviețuire*

Probabilitățile de supraviețuire și durata medie (CI95%), inclusiv mediana sunt prezentate în Tabelul 7.I.

În baza de date, la data cenzurii studiului, au fost consemnate 156 de decese, din care 80 au survenit în primele 12 luni, 30 decese în perioada de până la 24 luni, urmate de 38

decese până la 60 de luni pe toată durata studiului. Restul pacientelor în număr de 107 sunt supraviețuitoare ale aceleiași perioade.

Rezultatele regresiei Cox arată că supraviețuirea la 60 de luni este influențată de vârstă numai în modelul 1 și 2; reziduul tumoral este important pentru supraviețuirea la 60 luni (5 ani) indiferent de dimensiunea acestuia; de asemenea, histotipurile 3 (CS), 4 (CCC) și 7 (RC) joacă un rol important pentru această durată de supraviețuire de 60 luni.

#### **7.4 Discuții**

Cazurile în stadiile III și IV au timpi medii de supraviețuire similari, având o diferență globală de una sau 3 luni în aceste estimări nu este, de asemenea, semnificativă din punct de vedere statistic atunci când este calculată pentru tot lotul ( $n=263$ ) împreună cu estimarea calculată în subgrupul cu localizare unică non-BLT ( $n=213$ ).

La 24 de luni histotipul CCC prezintă valoare înaltă a  $\ln HR = 12$ , cu semnificație statistică (IC 95% de 1,32 la 111), unde intervalul de încredere arată numărul mic de cazuri pentru acest histotip. Celelalte două histotipuri, CS și RC, deși arată valori mari ale coeficientului beta ( $\ln HR=8$  și  $\ln HR=6$ ) acestea sunt însoțite de intervale de încredere largi, care conțin valoarea 1 astfel că valorile nu au semnificație statistică și nu pot fi incluse în ecuația de regresie.

Modelul 3 permite dezvoltarea discuției pe marginea complexității acestuia, model care conține variabile independente care țin de: pacient (vârstă, APP), procedură chirurgicală (reziduu tumoral și complicații) și diagnostic propriu-zis (histotip tumoral).

#### **7.5 Concluzii**

Vârsta este o variabilă care a arătat consecvență în cele trei modele, în privința ajustării pentru cele trei perioade cu excepția modelului 3, pentru durata de supraviețuire la 12 luni.

Pentru durata supraviețuirii de 60 de luni aproape toate histotipurile joacă un rol substanțial și semnificativ statistic pentru această durată de supraviețuire, cu precădere histotipurile 3,4 și 7 care arată această influență prin valori ale coeficientului beta de:  $\ln HR=11$  (CI95% de la 1,2 la 100) pentru histotipul 3 (CS); un coeficient  $\ln HR=13$  (CI95% de la 1,5 la 115) pentru histotipul 4 (CCC); și  $\ln HR =12$  (CI 95% de la 1,4 la 98) pentru histotipul 7 (RC). Aceste intervale de încredere sunt foarte largi deoarece numărul acestor histotipuri este mic. Toate modelele ar trebui validate prin abordare prospectivă.

Tabelul III Rezultatele analizei de supraviețuire pentru toata seria (n=263) si in functie de histotipurile 1 - 7 in sub-eșantionul cu o singură localizare (n=213)

	N=263					N=213				
	Estimare a probabilității la 12 luni (%)	Estimarea probabilității TFS la 60 de luni (%)	Valoarea medie a timpului de supraviețuire (luni)	CI95% pt valoarea medie a timpului de supraviețuire (luni)	Mediana (luni)	Estimarea probabilității la 12 luni (%)	Estimarea probabilității la 60 de luni (%)	Valoarea medie a timpului de supraviețuire (luni)	CI95% pentru valoarea medie a timpului de supraviețuire (luni)	Mediana (luni)
<b>Stadializarea pTNM</b>										
Stadiu I (n=51)	87	80	87	74 to 101	95	84	73	81	62 to 100	94
Stadiu II (n=35)	49	30	49	37 to 61	51	78	42	54	40 to 68	56
Stadiu III (n=160)	32	18	32	26 to 38	19	41	18	32	25 to 38	18
Stadiu IV (n=17)	22	18	22	11 to 33	15	22	11	19	8 to 29	14
<b>Histotip</b>										
High-Grade Serous Carcinoma (HGSC) (n=165)	46	16	32	26 to 38	19	44	16	31	25 to 37	18
Low-Grade Serous Carcinoma (LGSC) (n=19)	74	62	74	51 to 97		78	66	78	54 to 101	
Carcinosarcoma (CS) (n=7)	29	29	22	1 to 42	5	33	33	23	0 to 47	2
Clear cell carcinoma (CCC) (n=7)	14	14	13	0 to 26	5	17	-	13	0 to 28	2
Endometrioid carcinoma (EC) (27) (n=27)	79	66	71	56 to 86		74	67	69	52 to 87	
Mucinous carcinoma (MC) (n=6)	80	-	33	16 to 50	40	100	-	33	16 to 50	40
Rare carcinoma (RC) (n=8)	15	-	16	7 to 26	15	0	-	12	6 to 19	15
Borderline tumour (BLT) (n=24)	94	94	52	47 to 56		na	na	na	na	
<b>HGSC vs toate celelalte histotipuri</b>										
HGSC (n=165)	46	16	32	26 to 38		44	16	31	25 to 37	
Toate celelalte histotipuri (n=98)	63	50	62	51 to 74		56	47	58	44 to 71	
<b>Statut PSC</b>										
Absent (239)	53	27	42	36 to 48		49	25	39	33 to 46	
Prezent (n=24)	37	11	24	15 to 33		31	11	21	12 to 31	
<b>Per total</b>			41	35 to 47	26			38	32 to 44	20

## 8. Limitele cercetării

Ca și în cazul oricărui studiu descriptiv al altor tipuri de studii al patologiei maligne, există numeroase limite în toate fazele principale ale unei cercetări. Important este ca aceste limite să fie recunoscute și evidențiate pentru a putea fi luate în considerare în cercetare ulterioară [96].

## 9. Concluzii

Caracterizările imunohistochimice și moleculare actuale determină observarea faptului că în cancerul ovarian sunt agregate mai multe entități nosologice distincte și au determinat propunerea de noi modele patogenice.

Considerăm de maximă actualitate introducerea în standardele de diagnostic a investigațiilor imunohistochimice și în cazuri selecționate a celor de genomică moleculară pentru obținerea unui profil personalizat.

Apreciem că în aceste condiții este de dorit să fie avută în vedere evaluarea tratamentelor în cancerul ovarian în funcție atât de stadializarea TNM / FIGO / AJCC cât și de subtipurile caracterizate imunohistochimic și molecular încă din anii 2005 – 2010.

Cu rezultatele histopatologice în funcție de histotip, HGSC a fost prezent în 63% din cazuri și are cel mai nefavorabil rezultat la 60 de luni (probabilitate de supraviețuire de 16%).

Pentru alte tipuri histopatologice care au prezentat rezultate și mai nefavorabile, de exemplu tipurile de tumoră RC (*Rare Carcinoma*) și CCC (*Clear Cell Carcinoma*), evaluarea rezultatelor tratamentelor cu scopul de a le îmbunătăți este limitată de numărul mic de cazuri, rezultatele fiind adesea raportate ca observații clinice.

Cancerul ovarian este o boală relativ rară și de aceea este importantă colectarea unui număr substanțial de date clasificate în funcție de histotip pentru a progresa în cunoașterea acestei boli, fiind hotărâtoare stabilirea unui efort de colaborare a centrelor terțiare cu strategii standardizate și cu controlul calității actelor medicale.

Ar fi necesară o evaluare similară a supraviețuirii post-chirurgicale la distanță pentru pacientele operate în România, acest lucru fiind posibil doar în prezența unui Registru Național de Cancer care să prevadă parcursul afecțiunii maligne a pacienților și rezultatele tratamentului.



## Bibliografie selectivă

1. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2017; 27(7):1534-1542.
2. Ovarian Cancer Surgery Guidelines, Advanced Stage v1 (provisional document). Published online October 2016 by European Society of Gynaecological Oncology.
3. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(2):191-226.
4. Prat J; for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2014 Jan;124(1):1-5.
5. Machida H, Matsuo K, Yamagami W, Ebina Y, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: a JSGO-JSOG joint study *Gynecol Oncol*. 2019 June; 153(3):589-596.
6. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2023*. 2023.
7. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2019;69:280-304.
8. Burstein HJ, Krilov L, Aragon-Ching JB, Baxter NN, Chiorean GE, Chow WA, et al. *Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology*, 2017; *J Clin Oncol* 35:1341-1367.
9. Kurman RJ, Ie-Mingh Shih. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from Morphology and Molecular Biology and their Clinical Implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Apr; 27(2):151-160.
10. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2007; 19:3-9.
11. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Disease: Implications for Biomarker Studies. 2008; *PLoS Med* 5(12):e232;1749-1759.
12. Kuhn E, Kurman RJ, Ie-Mingh Shih. Ovarian Cancer Is an Imported Disease? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012 Mar; 1(1):1-9.

13. Vaughan S, Coward JI, Bast RC Jr., Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, et al. Rethinking Ovarian Cancer: Recommendations for Improving Outcomes. *Nat Rev Cancer*. 2012; 11(10):719-725.
14. Kohn EC, Romano S, Lee JM. Clinical implications of using molecular diagnostics for Ovarian Cancers. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 10): x22-x26, 2013.
15. Kurman RJ, Ie-Mingh Shih. The dualistic model of Ovarian Carcinogenesis. Revisited, Revised and Expanded. *The American Journal of Pathology*. 2016 Apr; 186(4):733-747.
16. Ie-Mingh Shih, Yeh Wang, Tian-Li Wang. The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape. *The American Journal of Pathology*. 2021 Jan; 191(1):26-39.
17. Dubeau L, Drapkin R. Coming into focus: the nonovarian origins of ovarian cancer. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 8): viii28-viii35, 2013.
18. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2018 update. (published in the FIGO Cancer Report 2018). *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2):59-78.
19. Köbel M, Luo L, Grevers X, Lee S, Brooks-Wilson A, Gilks CB, et al. Ovarian carcinoma histotype: strengths and limitations of integrating morphology with immunohistochemical predictions. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(4):353-362.
20. Köbel M, Kang EY. The evolution of ovarian carcinoma subclassification. *Cancers*. 2022;14, 416.
21. Parkash V, Aisagbonhi O, Riddle N, Sidon A, Panse G, Fadare O. Recent Advances in the Classification of Gynecological Tract Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2023 Oct;147:1204-1216.
22. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 June;474(7353):609-615.
36. Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer – a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010 March; 34(3):433-443.
43. Global Cancer Observatory: Cancer Today 2022 (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [5 June 2024].
44. SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute (U.S.); [cited 2024 June 5]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.

45. European Commission – Health & Consumer Protection Directorate-General - Directorate C Public Health & Risk Assessment – C2 Health information.
47. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2018. 2018.
48. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol.* 2009; 171:45-53.
52. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buys SS, Partridge E, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol.* 2016; 143:270-275.
56. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al (editors). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer Verlag. 2017:681-690.
57. Beahrs OH, Myers MH (editors). *Manual for Staging of Cancer 2nd ed.* JB Lippincott Company. 1977:vii:ix;3-5.
59. Tothill RW, Tinker AV, George J, Brown R, Fox SB, Lade S, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(16):5198-5208.
60. Tewari KS, Penson RT, Monk BJ. Ovarian Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principle & Practice of Oncology.* Wolters Kluwer 11th edition, 2019.
61. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg.* 2015; 220:940-950.
62. Harvey A, Zhang H, Nixon J, et al. Comparison of data extraction from standardized versus traditional narrative operative reports for database-related research and quality control. *Surgery.* 2007; 141:708-714.
63. Ovarian Cancer Surgery Guidelines, Early Stage v1 (provisional document). Published online October 2016 by European Society of Gynaecological Oncology.
64. Norppa N, Staff S, Helminen M, Auranen A, Saarelainen S. Improved survival after implementation of ultra-radical surgery in advanced epithelial ovarian cancer: Results from a tertiary referral center. *Gynecologic Oncology* 2022; 165:478-485.
70. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(1):1-6.
71. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage

- Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20;27(9):1419-1425.
72. Berek JS, Renz M, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. (published in the FIGO Cancer Report 2021; 155(Suppl.1):61-85.
73. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26):2495-2505.
75. Vang R, Ie-Mingh Shih, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol.* 2009; 16(5):267-282.
76. Grisham RN, Slomovitz BM, Andrews N, Banerjee S, Brown J, Carey MS, et al. Low-grade serous ovarian cancer: expert consensus report on the state of the science. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;0:1-14.
77. Manning-Geist BL, Kahn RM, Nemirovsky D, Girshman J, Laibangyang A, Gordhandas S, et al. Chemotherapy response in low-grade serous ovarian carcinoma at a comprehensive cancer center: readdressing the roles of platinum and cytotoxic therapies. *Cancer.* 2023; 129:2004-2012.
78. Brown AP, Jhingram A, Klopp AH, Schmeler KM, Ramirez PT, Eifel PJ. Involved-Field Radiation Therapy for Locoregionally Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2013 Aug;130(2):300-305.
79. Fields EC, McGuire WP, Lin L, Temkin SM. Radiation treatment in women with ovarian cancer: past, present and future. *Front Oncol.* 2017; 7: 177.
80. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schawenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006;106(9):1933-9.
81. DuBois AD, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15 Suppl):6000.
83. Trillsch F, Mahner S, Woelber L, Vettorazzi E, Reuss A, Ewald-Riegler N, et al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft

- Gynaecologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Annals of Oncology*. 2014; 25:1320-1327.
90. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm. *BMJ* 2011;344:d8009 (Published 2012 Jan 4).
96. Herrera DJ, van de Veerdonk W, Seibert DM, Boke MM, Gutierrez-Ortiz C, Yimer NB, Feyen K Ferrari A and Van Hal G. From Algorithms to Clinical Utility: A Systematic Review of Individualized Risk Prediction Models for Colorectal Cancer. *Gastrointest. Disord.* 2023, 5, 549-579 <https://doi.org/10.3390/gidisord5040045>.

### **Lista cu lucrări științifice publicate**

1. Subțirelu GD, Steriu A, Brătucu E. Carcinoamele ovariene: Studiu al unei serii de pacienți pe o perioadă de 8 ani cu analiză de supraviețuire. *Chirurgia*. 2024; 119(4):379-390.
2. Subțirelu GD, Steriu A, Brătucu E. Cancerul ovarian: analiza descriptivă a procedurilor chirurgicale într-o serie de cazuri dintr-un singur centru. *Chirurgia (Bucur)*. 2024 September – Online Ahead of Print. doi.org/10.21614/chirurgia.3023.

### **Lucrări științifice corelate cu tema tezei de doctorat prezentate:**

La Congresul Național de Chirurgie 2016

- Citoreducția secundară în cancerul epitelial ovarian recurent – Subțirelu GD, Marinceș AM, Prunoiu VM, Cirimbei C, Ionescu S, Brătucu E, Straja ND.
- Rezecțiile multiviscerale în cancerul epitelial ovarian avansat – perspective și limite ale chirurgiei citoreductive - Prunoiu VM, Subțirelu GD, Marinceș AM, Cirimbei C, Ionescu S, Brătucu E, Straja ND.
- Tratamentul multimodal în cancerurile epiteliale ovariene avansate - Marinceș AM, Subțirelu GD, Prunoiu VM, Cirimbei C, Ionescu S, Brătucu E, Straja ND.

La COGI 2018 – The 26<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility, November 23-25, 2018, London, UK

- Primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery in advanced ovarian epithelial cancer – preliminary results in a series of 298 patients - Subțirelu GD, Marinceș AM, Dăhă C, Prunoiu VM, Ionescu S, Brătucu E.