

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 618.11-006.6-07-08(043.2)

VÎRLAN Mariana
TUMORILE OVARIENE BORDERLINE, OPTIMIZAREA
METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

321.20 – ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată la Catedra de oncologie a Universității de Stat
de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și IMSP Institutul Oncologic

Conducător:

dl Tudor Rotaru,
dr. șt. med., conf. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Mereuță Ion,
dr. hab. șt. med., prof. univ.
Gațcan Ștefan,
dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 04.06.2025 ora 15.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 10.04.2025 (proces verbal nr .57).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Friptu Valentin,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membri:

Bacalîm Lilia,
dr. șt. med., conf. univ.
Mustea Alexandru,
dr. hab. șt. med., prof. univ.
Gațcan Ștefan,
dr. șt. med., conf. univ.
Ciobanu Veronica, dr. șt. med.
Sagaidac Irina,
dr. șt. med., conf. univ.

Autor:
Mariana Vîrlan

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE TEZEI/ CONȚINUTUL TEZEI.....	4
Actualitatea și importanța problemei abordate.....	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	8
1. CAPITOLUL I Aspecte contemporane de diagnostic și tratament a pacienților cu tumori ovariene borderline.....	8
2. CAPITOLUL II Materiale și metode de cercetare.....	9
3. CAPITOLUL III OPTIMIZAREA METODELOR DE TRATAMENT AL TUMORILOR OVARIENE BORDERLINE.....	11
3.1. Metodele contemporane de diagnostic al tumorilor ovariene borderline.....	11
3.2. Particularitățile clinico-paraclinice ale pacienților cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical și cu chimioterapie.....	10
3.3. Particularitățile clinico-paraclinice ale pacienților cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical, fără tratament adjuvant.....	20
3.4. Analiză comparativă a pacienților cu tumori ovariene borderline, în funcție de loturile de studiu (LB și LM).....	22
CONCLUZII GENERALE.....	26
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	27
BIBLIOGRAFIE.....	28
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	32

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Tumorile ovariene borderline (TOB) reprezintă un grup distinct de leziuni eterogene, caracterizate prin proliferare epitelială atipică, atipii nucleare și epiteliu multistratificat, fără pattern infiltrativ sau invazie stromală [1].

Aceste maladii sunt o entitate clinică mai puțin frecventă, dar nu rară, constituind circa 10-20% din tumorile epiteliale ale ovarului, cu o incidență de aproximativ 1,8-4,8 cazuri la 100.000 de femei anual. TOB sunt leziuni intermediare între chistadenoamele ovariene benigne și carcinoamele invazive, diagnosticate de obicei la femeile tinere de vârstă reproductivă (în circa 34% din cazuri sub vârsta de 40 de ani). Acestea au un prognostic general mai bun decât tumorile ovariene maligne și majoritatea se vindecă prin intervenție chirurgicală. Vârsta medie de apariție a TOB este cu aproximativ 10 ani mai tânără decât cea a femeilor cu cancer ovarian [2].

Circa 70-80% dintre TOB sunt în stadiul I la momentul diagnosticului. Un diagnostic de TOB în stadiile II și III este rar (30%) și excepțional în stadiul IV. Afecțiunea prezintă un prognostic bun pe termen lung cu rate de supraviețuire la 5 ani de 95-100%. Pentru stadiul II, III și IV supraviețuirea la 5 ani este, respectiv, 66-96%, 68-86% și 50% [3].

Din punct de vedere histologic, TOB sunt divizate în următoarele subtipuri: seroase, mucinoase, endometrioide, cu celule clare sau cu celule tranziționale (Brenner) [10]. Pentru o bună diferențiere a subtipului histologic și pentru evaluarea agresivității tumorale, este necesară efectuarea testelor imunohistochimice, care urmăresc expresia markerilor de proliferare și agresivitate (p53, Ki67, ER, PR) [1]. Antigenul canceros 125 (CA-125) este cel mai util marker tumoral disponibil în diagnosticul cazurilor de TOB în stadiu avansat [12].

În pofida faptului că conduita terapeutică este adoptată în funcție de stadializarea bolii și de necesitatea prezervării funcției ovariene și a potențialului reproductiv, managementul și stadializarea chirurgicală optimă a TOB sunt controversate [1, 3]. În diferite instituții sunt aplicate diferite abordări chirurgicale pentru tratamentul acestor maladii. Unii chirurghi preferă stadializarea chirurgicală completă pentru detectarea precoce a implantelor extraovariene subclinice: citologie după lavajul peritoneal, omentectomie infracolică, biopsii omentale, biopsii peritoneale aleatorii, apendicectomie, palparea nodulilor limfatici din zonele pelvină și para-aortică. Alți chirurghi nu efectuează o procedură de stadializare în cazul TOB sau exclud din această procedură ganglionii limfatici. Stadializarea chirurgicală este un punct crucial pentru a determina stadiul exact al maladiei și criteriul standard pentru selectarea tratamentului chirurgical al TOB, dar și estimarea riscului de recidivă și supraviețuire [3, 9].

Deși rezecția chirurgicală completă a tumorii este cea mai bună metodă curativă pentru TOB, nu există răspunsuri clare cu privire la volumul intervenției chirurgicale, abordul chirurgical, necesitatea menținerii fertilității în tratamentul unei femei tinere, utilizarea chirurgiei laparoscopice, utilizarea chimioterapiei postoperatorii și a tratamentelor pentru infertilitate [7].

Mai mulți savanți au sugerat că pacientele cu TOB pot fi tratate în siguranță cu chirurgie conservatoare – strategie bine stabilită și disponibilă pentru pacientele tinere cu TOB, care doresc păstrarea fertilității, cu rezultate reproductive excelente și supraviețuire pe termen lung [4, 8]. TOB seroase în stadiu avansat (II-III), de asemenea, pot fi selectate în siguranță pentru managementul conservării fertilității. În pofida ratei ridicate de recidivă, păstrarea fertilității oferă șanse mari de succes reproductiv fără impact negativ asupra supraviețuirii generale [6].

În baza analizei literaturii de specialitate, utilizarea chimioterapiei ca tratament adjuvant pentru TOB rămâne controversată [13]. Chimioterapia sau radioterapia adjuvantă postoperatorie

nu reduc rata de recidive și nu ameliorează supraviețuirea atât în stadiile incipiente, cât și în cele avansate ale maladiei cu mase tumorale reziduale sau cu implicarea ganglionilor limfatici. Astfel, efectele adverse ale chimioterapiei, radioterapiei și terapiei hormonale postoperatorii depășesc beneficiile și nu sunt recomandate pentru pacientele cu TOB [13,14]. Nici autorii unei revizuii sistematice a literaturii și unei meta-analize nu au constatat dovezi care să susțină chimioterapia adjuvantă pe bază de platină pentru TOB, inclusiv pentru TOB cu implante invazive [11].

Prin urmare, TOB sunt un grup eterogen de tumori frecvent întâlnite la femeile mai tinere și diagnosticate după intervenția chirurgicală primară pentru o presupusă leziune benignă. Inspecția atentă a cavităților abdominale și pelvine trebuie efectuată pentru o stadializare adecvată și completă în scopul îndepărtării leziunii. Stadializarea chirurgicală completă este piatra de temelie a managementului, dar chirurgia conservatoare este o alternativă acceptabilă pentru acele paciente care doresc menținerea fertilității. Cu toate acestea, rolul supravegherii pe termen lung este controversat [15].

Astfel, conform opiniei savanților, oportunitățile principale pentru cercetările viitoare în managementul clinic al TOB sunt: ameliorarea metodelor de diagnostic preoperator și intraoperator, determinarea riscurilor asociate tratamentului conservator, rolul chirurgiei laparoscopice în îndepărtarea chisturilor complexe, eficiența tratamentului adjuvant postoperator, elaborarea algoritmilor optime, standardizate de diagnostic, tratament și supraveghere, determinarea criteriilor reproductibile mai exacte pentru a distinge chistadenoamele benigne, tumorile limită și carcinoamele maligne [4].

Scopul cercetării: Analiza metodelor de diagnostic și tratament (chirurgical și chimioterapic) aplicate pacientelor cu tumori ovariene borderline, în funcție de vârstă și de factorii clinico-morfologici, în vederea optimizării diagnosticului și creșterii eficienței terapeutice.

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective de cercetare**:

1. Studiarea clinică, paraclinică și aprecierea intraoperatorie macroscopică a pacientelor cu tumorilor ovariene borderline.
2. Studiarea criteriilor morfologice, imunohistochimice în diferențierea tumorilor ovariene borderline de tumorile benigne ovariene și cancerul ovarian.
3. Apreciera indicațiilor tratamentului chirurgical radical și conservativ conform vârstei pacientei și stadiului procesului tumoral.
4. Evaluarea indicațiilor tratamentului chimioterapic conform stadiului procesului tumoral.
5. Elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament al tumorilor ovariene borderline.

Metodologia cercetării științifice. Studiu clinic de cohortă, retrospectiv, prospectiv și controlat, realizat în secțiile Ginecologie și Oncologie medicală nr. 1, 2 și 3 ale IMSP IO din Moldova, în perioada ianuarie 2010 – august 2024. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 12/14.11.2016). Studiul s-a bazat pe evaluarea particularităților clinice, anamnestice, morfopatologice, imunohistochimice și imagistice la pacientele cu TOB în funcție de tratamentul administrat (tratament chirurgical cu sau fără chimioterapie). Datele pacienților au fost codificate în fișe special elaborate (chestionare) pentru procesarea statistică.

Noutatea științifică a lucrării. În baza unui studiu complex, în premieră, au fost:

- stabiliți factorii de risc la pacientele cu TOB în diferite perioade ale vieții, perioada reproductivă sau menopauză;
- determinate particularitățile evoluției clinice, metodelor de diagnostic preoperator și intraoperator;
- determinate particularitățile morfopatologice și imunohistochimice;
- apreciate indicațiile și contraindicațiile, avantajele și dezavantajele volumului intervențiilor chirurgicale radicale sau conservatoare (cu păstrarea funcției reproductive);
- determinate riscurile asociate tratamentului conservator la pacientele tinere;
- evaluat tratamentul chimioterapic în dependență de rezultatul morfopatologic și stadiul tumorii;
- estimată supraviețuirea pacientelor cu TOB în dependență de tipul histologic (seros sau mucinos), stadiul tumoral, tipul tratamentului chirurgical (conservator sau radical) sau combinat (chirurgical sau chimioterapic).

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în optimizarea metodelor de diagnostic și tratament (chirurgical și chimioterapic) la pacientele cu tumori ovariene borderline.

Semnificația teoretică a lucrării constă în aprecierea factorilor de risc, metodelor contemporane în diagnosticarea, tratamentul chirurgical, tratamentul chimioterapeutic și complex (chirurgical și chimioterapeutic) la pacientele cu TOB seroase și mucinoase în perioada reproductivă și de menopauză.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele lucrării vizează: aprecierea particularităților clinice, metodelor de diagnostic preoperator și intraoperator; aprecierea tratamentului chirurgical radical sau conservator (cu păstrarea funcției reproductive) în dependență de vârsta pacientei, stadiul tumoral și forma histologică; necesitatea administrării chimioterapiei în dependență de stadiul procesului tumoral, rezultatului morfopatologic și prezența implanturilor invazive.

Implementarea rezultatelor științifice. În baza rezultatelor studiului a fost elaborat un algoritm de management a pacientelor cu TOB, care va determina aplicarea tratamentului chirurgical conservativ și radical în dependență de vârsta reproductivă, administrarea tratamentului chimioterapic în funcție de stadiul tumoral și tipul histologic al maladiei.

Aprobarea rezultatelor tezei. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor forumuri științifice naționale sau internaționale:

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 12/14.11.2016).

Rezultatele tezei au fost aprobate în Ședința Catedrei *Oncologie* a IP USMF *Nicolae Testemițanu* din 22.09.2024 (proces-verbal nr. 5) și în Ședința Seminarului Științific de profil: 321. Medicină generală / Specialitatea: 321.10. Hematologie și hemotransfuzie, 321.20 Oncologie și radioterapie din 23.12.2024 (proces-verbal nr. 19).

Publicații la tema tezei. Autor și coautor la peste 47 de lucrări științifice. În baza tezei au fost publicate 22 lucrări științifice, inclusiv 3 articole monoautor, 15 articole și 7 teze naționale și internaționale peste hotare, 1 protocol clinic național, 1 certificat de inovație și un certificate de inovator.

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 129 pagini de text, constă din adnotare în limbile română, rusă și engleză, introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, indice bibliografic cu 180 de referințe, declarația privind asumarea

răspunderii și CV-ul autorului. Materialul ilustrativ include 33 de figuri, 2 tabele, 1 formulă statistică și 4 anexe.

Cuvinte-cheie: tumoră ovariană borderline, tratament chirurgical radical, tratament chirurgical conservator, tratament chimioterapic, implante invazive, implante non-invazive, prognostic, recurență, supraviețuire.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCERE sunt argumentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

Conform opiniei savanților, oportunitățile principale pentru cercetările viitoare în managementul clinic al TOB sunt: ameliorarea metodelor de diagnostic preoperator și intraoperator, determinarea riscurilor asociate tratamentului conservator, rolul chirurgiei laparoscopice în îndepărtarea chisturilor complexe, eficiența tratamentului adjuvant postoperator, elaborarea algoritmilor optime de diagnostic, tratament și supraveghere standardizate, determinarea criteriilor reproductibile mai exacte pentru a distinge chistadenoamele benigne, tumorile borderline și carcinoamele maligne.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în optimizarea metodelor de diagnostic și tratament (chirurgical și chimioterapic) la pacientele cu tumori ovariene borderline.

CAPITOLUL I

ASPECTE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT A PACIENTELOR CU TUMORI OVARIENE BORDERLINE

Acest capitol relatează informațiile contemporane din literatura de specialitate cu referire la tumorile ovariene borderline. Sunt elucidate particularitățile epidemiologice, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul, metodele de tratament, prognosticul și profilaxia tumorilor ovariene borderline.

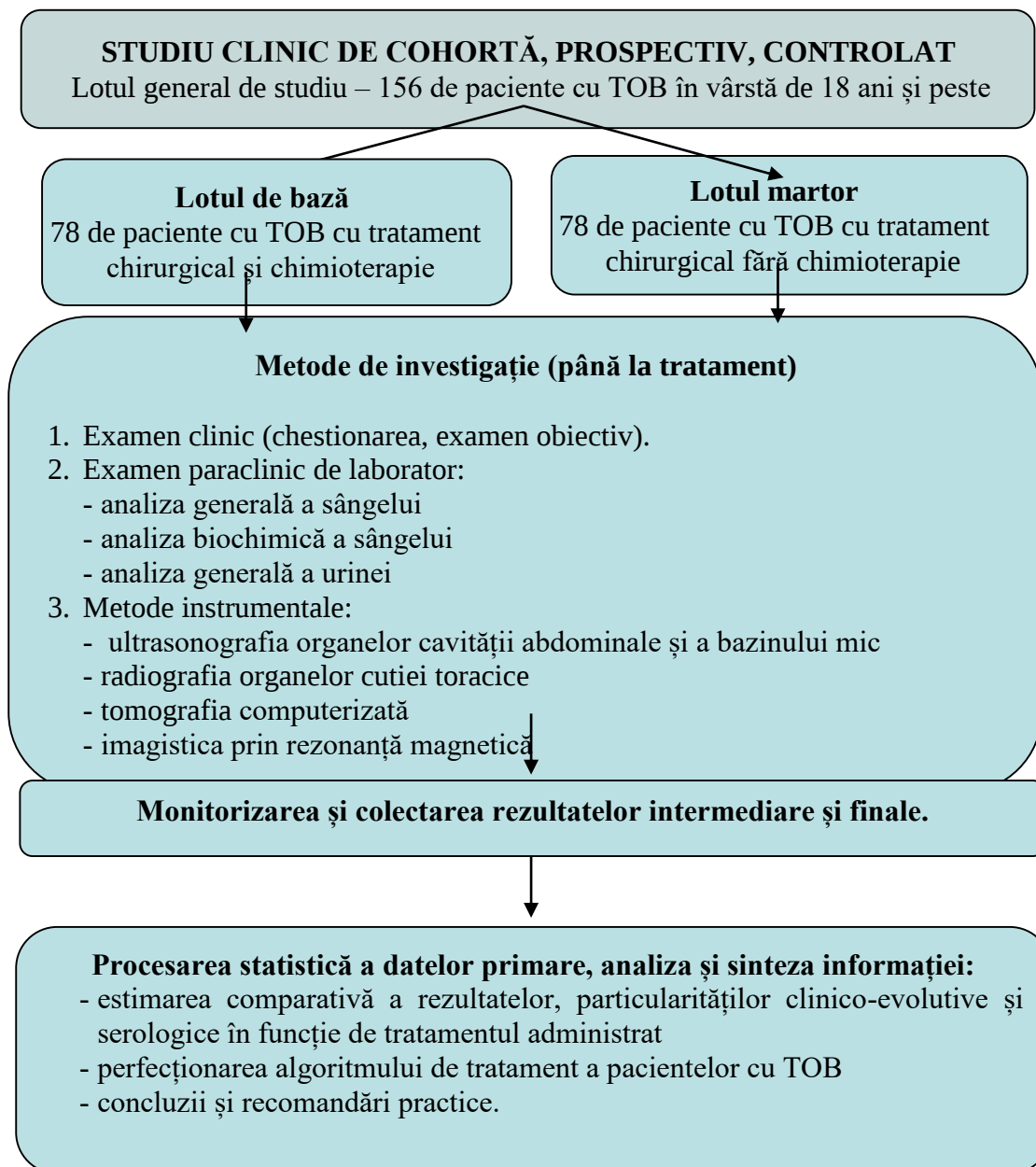
TOB sunt un grup eterogen de tumori frecvent întâlnite la femeile mai tinere și diagnosticate după intervenția chirurgicală primară pentru o presupusă leziune benignă. Inspecția atentă a cavităților abdominale și pelvine trebuie efectuată pentru o stadializare adecvată și completă în scopul îndepărtării leziunii. Stadializarea chirurgicală completă este piatra de temelie a managementului, dar chirurgia conservatoare este o alternativă acceptabilă pentru acele paciente care doresc menținerea fertilității. TOB au un prognostic general mai bun decât tumorile ovariene maligne și majoritatea se vindecă prin intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, rolul supravegherii pe termen lung este controversat.

CAPITOLUL II

MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

În acest capitol sunt descrise metodologia generală de cercetare, caracteristica generală și metodele de examinare a loturilor de studiu, metodele de procesare statistică a datelor obținute. Sunt prezentate etapele cercetării, metodele de investigație utilizate, criteriile de diagnostic și principiile de aplicare a metodelor paraclinice (ultrasonografia, tomografia computerizată, laparoscopia, examenul histologic a tumorii), caracteristica metodelor chirurgicale și chimioterapice aplicate. Sunt descrise detaliat metodele de procesare statistică a datelor obținute.

În studiu au fost incluse 156 de paciente cu TOB. Eșantionul general de studiu a fost repartizat în 2 loturi: 78 de paciente cu TOB cu tratament chirurgical și chimioterapie (lotul de bază – LB) și 78 de paciente cu TOB cu tratament chirurgical fără chimioterapie (lotul martor – LM).



Materialele primare ale studiului au fost introduse într-o bază de date electronică și procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „Statistical Package for the Social Science” (SPSS), versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Excel 2019 prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Am utilizat metoda χ^2 după Pearson, χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher pentru compararea variabilelor discrete; testul „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau testele statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor) pentru determinarea diferenței statistice a valorilor medii dintre grupuri; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu; analiza de corelație pentru a determina relația dintre variabile, puterea și direcția acesteia.

CAPITOLUL III

OPTIMIZAREA METODELOR DE TRATAMENT AL TUMORILOR OVARIENE BORDERLINE

Acest capitol a constatat că managementul tumorii ovariene borderline, în primul rând intervenția chirurgicală primară (conservatoare sau radicală), este personalizat și depinde de vârsta femeii, dimensiunea masei ovariene, tipul și stadiul maladiei, dorințele reproductive, extinderea și natura implantelor peritoneale (invazive sau non-invazive). Cercetările au fost realizate în cadrul catedrei de Oncologie a IP USMF Nicolae Testemițanu și în secțiile Ginecologie și Oncologie medicală a IMSP IO.

3.1. Particularitățile clinico-paraclinice ale pacientelor cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical și cu chimioterapie

Date socio-demografice și anamnestice. În LB din studiu au fost incluse 78 de paciente cu TOB, spitalizate în IMSP IO în perioada ianuarie 2015 – august 2024, tratate chirurgical și cu chimioterapie, cu vârsta medie de $44,44 \pm 13,1$ ani (de la 18 de ani până la 73 de ani).

În funcție de grupul de vârstă, 16 (20,5%) paciente aveau vârsta în limitele 18-30 de ani, 37 (47,4%) – în limitele 31-50 de ani și 25 (32,1%) aveau vârsta >50 de ani (figura 3.10). Peste $\frac{1}{2}$ (41 – 52,6%) dintre paciente erau din mediul urban și 37 (47,4%) – din mediul rural.

Peste $\frac{3}{4}$ dintre pacientele cu TOB (59 – 75,6%) din LB nu au menționat expunere la factori nocivi, 7 (9,0%) au indicat tabagism, 4 (5,1%) – consum de alcool, 3 (3,8%) – administrarea contraceptivelor orale combinate, 5 (6,4%) – consum de alcool și tabagism.

La 24 (30,8%) de paciente cu TOB din LB comorbiditățile concomitente lipseau. Maladii cardiovasculare în antecedente au consemnat 25 (32,1%) de femei, afecțiuni endocrine – 36 (46,2%), tumori benigne uterine – 22 (28,2%) și boli sexual transmisibile – 2 (2,6%) paciente. Este important de menționat, că 21 (26,9%) de paciente cu TOB prezintă câte 2 și 5 (6,4%) – câte 3 comorbidități concomitente. Antecedente heredocolaterale de boli oncologice au menționat 27 (34,6%) paciente.

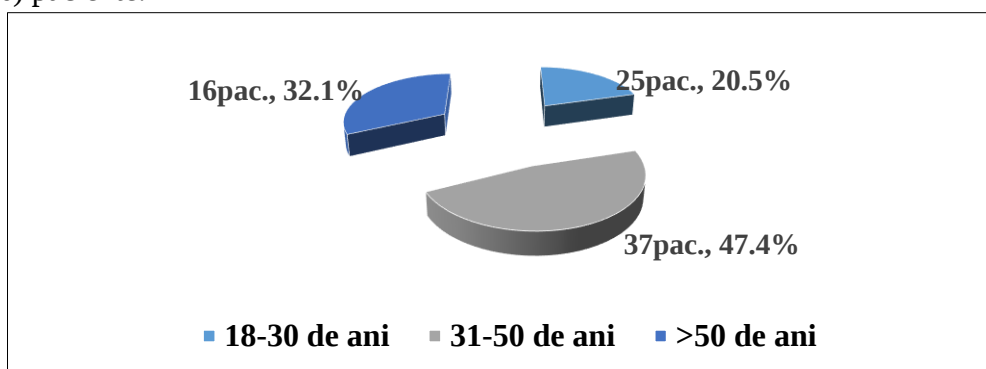


Figura 2. Repartizarea pacientelor cu TOB din lotul de bază în funcție de grupul de vârstă.

Statutul obstetrical anterior. Ciclu menstrual regulat au indicat 26 (33,3%), ciclu menstrual neregulat – 26 (33,3%) și menopauză – 26 (33,4%) de paciente cu TOB din LB.

Nașteri anterioare au indicat 51 (65,4%) femei, 15 (19,4%) paciente câte 1 naștere, 25 (49,0%) de paciente câte 2 nașteri, 6 (11,8%) paciente câte 3 nașteri, 4 (7,8%) câte 4 nașteri și 1 (2,0%) pacientă 5 nașteri. Valoarea medie a nașterilor a fost de $2,04 \pm 1,0$ nașteri (de la 1 naștere până la 5 nașteri).

Avorturi în antecedente au menționat 30 (38,5%) de femei, 11 (36,7%) paciente câte 1 avort, 14 (46,7%) paciente câte 2 avorturi, 2 (6,7%) paciente câte 3 avorturi și 3 (10,0%) paciente câte 4 avorturi. Valoarea medie a avorturilor a fost de $1,90 \pm 0,9$ avorturi (de la 1 avort până la 4 avorturi).

Date clinice subiective și obiective. Pacientele cu TOB din LB acuzau afectarea stării generale în 65 (83,3%) de cazuri, sindrom algic al bazinului mic în 69 (88,5%) de cazuri, masă tumorală palpabilă în bazinul mic în 62 (79,5%) de cazuri, constipații cronice în 30 (38,5%) de cazuri, dereglări dispeptice (greață, vomă) în 21 (26,9%) de cazuri, dereglări ale ciclului menstrual în 27 (34,6%) de cazuri.

La examenul obiectiv au fost constatate: abdomen mărit în dimensiuni la 60 (76,9%) de paciente, organele genitale externe anormal dezvoltate la 6 (7,7%) paciente, uterul înlăturat în anamneză la 4 (5,1%) paciente, uter mărit la palpare la 29 (37,2%) de paciente, uter normal la palpare la 45 (57,7%) de paciente. Uterul mărit la palpare avea în medie o dimensiune de $9,55 \pm 2,0$ săptămâni de gestație (de la 6 până la 12 săptămâni de gestație).

În funcție de localizare, la palpare tumora ovariană se afla pe dreapta la 18 (23,1%) paciente, pe stânga – la 16 (20,5%) paciente, bilateral – la 39 (50,0%) de paciente și nu a putut fi apreciată la 5 (6,4%) paciente. La palpare, tumora ovariană era mobilă în 61 (78,2%) de cazuri, imobilă în 17 (21,8%) cazuri, sensibilă în 71 (91,0%) de cazuri, de consistență dură în 53 (67,9%) cazuri și de consistență dur-elastică în 25 (32,1%) de cazuri.

Date imunologice și imunohistochimice. Antigenul canceros CA-125 avea o valoare medie de $181,227 \pm 212,4$ U/mL, era în limite normale la 23 (29,5%) paciente și crescut la 55 (70,5%) paciente. Antigenul carbohidrat CA19-9 avea o valoare medie de $55,98 \pm 73,7$ U/mL, era în limite normale la 49 (62,8%) paciente și crescut la 29 (37,2%) de paciente. Antigenul carcino-embrionar CEA avea o valoare medie de $6,09 \pm 18,23$ U/mL, era în limite normale la 63 (80,8%) de paciente și crescut la 15 (19,2%) de paciente.

Investigații imunohistochimice au fost efectuate la 7 (9,0%) paciente. Inclusiv, receptorii de estrogen au fost pozitivi în 6 (85,7%) cazuri, receptorii de progesteron – în 7 (100,0%) cazuri, supresorul tumoral p53 – în 5 (71,4%) cazuri și indexul de proliferare Ki-67 – în toate 7 (100,0%) cazuri cu o valoare medie de $12,9 \pm 8,3\%$ (de la 1% până la 25%).

Așadar, în LB au fost incluse 78 de paciente cu TOB în vârstă de 18-73 de ani (vârsta medie $44,44 \pm 13,1$ ani), inclusiv 20,5% paciente cu vârsta în limitele 18-30 de ani, 47,4% – cu vârsta în limitele 31-50 de ani și 32,1% – în vârstă de peste 50 de ani. Antigenul canceros CA-125 era crescut la 70,5% paciente, antigenul carbohidrat CA19-9 – la 37,2% paciente și antigenul carcino-embrionar CEA – la 19,2% paciente. Investigații imunohistochimice au fost efectuate la 9,0% paciente. Receptorii de estrogen au fost pozitivi în 85,7% cazuri, receptorii de progesteron – în 100,0% cazuri, supresorul tumoral p53 – în 71,4% cazuri și indexul de proliferare Ki-67 – în 100,0% cazuri.

Aspectul intraoperator al tumorii. În funcție de localizare, la pacienții din LB TOB era localizată pe ovarul drept la 21 (26,9%) de paciente, pe ovarul stâng – la 16 (20,5%) paciente și bilateral – la 41 (52,6%) de paciente. Dimensiunea formațiunii ovariene a fost ≤ 4 cm în 3 (3,8%) cazuri, în limitele 5-10 cm – în 45 (57,7%) de cazuri și ≥ 11 cm în 30 (38,5%). Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $13,67 \pm 10,1$ cm (de la 4,0 cm până la 50,0 cm).

Ruptura intraoperatorie a tumorii a fost constatată la 25 (32,1%) de paciente, afectarea omentului – la 20 (25,6%) de paciente și afectarea ganglionilor limfatici – la 3 (3,8%) paciente.

Aspectul conținutului chistic era seros la 38 (48,7%) de paciente, mucinos – la 21 (26,9%) de paciente, endometrioizic – la 7 (9,0%) paciente, seros-mucinos – la 4 (5,1%) paciente, seros-endometrioizic – la 7 (9,0%) paciente și mucinos-endometrioizic – la 1 (1,3%) pacientă.

Vegetațiile pe suprafața tumorii lipseau la 3 (3,8%) paciente, au fost identificate pe suprafața externă a tumorii la 3 (3,8%) paciente, pe suprafața internă a tumorii la 48 (61,5%) paciente, pe suprafața externă și internă a tumorii la 24 (30,8%) de paciente.

Afectarea peritoneului lipsea la 50 (64,1%) de paciente și era afectat la 28 (35,9%) de paciente, inclusiv leziuni parietale au fost identificate în 14 (17,9%) cazuri, leziuni viscerale în 3 (3,8%) cazuri, leziuni parietale și viscerale în 11 (14,1%) cazuri.

Lichidul liber abdominal lipsea la 48 (61,5%) paciente, a fost evidențiat într-un volum sub 500 ml în 14 (17,9%) de cazuri, în limitele 500-5000 ml în 11 (14,1%) cazuri și >5000 ml în 5 (6,4%) cazuri. Aspectul lichidului liber abdominal era seros la 23 (76,7%) de paciente și mucinos – la 7 (23,3%) de paciente.

În studiul nostru am diagnosticat următoarele forme histologice ale TOB: seroase în 51 (65,4%) cazuri, mucinoase în 24 (30,8%) cazuri și mixte (sero-mucinoase) în 3 (3,8%) cazuri (figura 3.14).

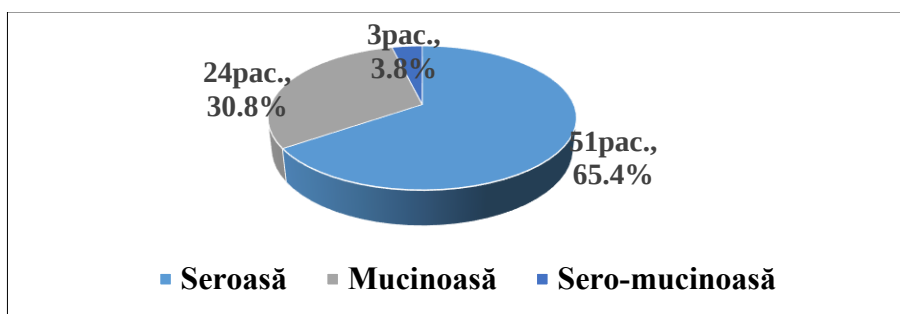


Figura 3. Repartizarea pacientelor din lotul de bază în funcție de forma histologică a TOB.

În funcție de stadiul tumoral și TNM, pacientele cu TOB din studiul nostru au fost clasificate după cum urmează: stadiul IA T1aNoMo 4 (5,1%) de cazuri, stadiul IB T1bNoMo 27 (34,6%) de cazuri, stadiul IC T1cNoMo 3 (3,8%) cazuri, stadiul IIA T2aNoMo 9 (11,5%) cazuri, stadiul IIB T2bNoMo 10 (12,8%) cazuri, stadiul IIIA T3aNoMo 9 (11,5%) cazuri, stadiul IIIB T3B T3bNoMo 1 (1,3%) cazuri și stadiul IIIC T3cNoMo 15 (19,2%) cazuri (figura 3.15).

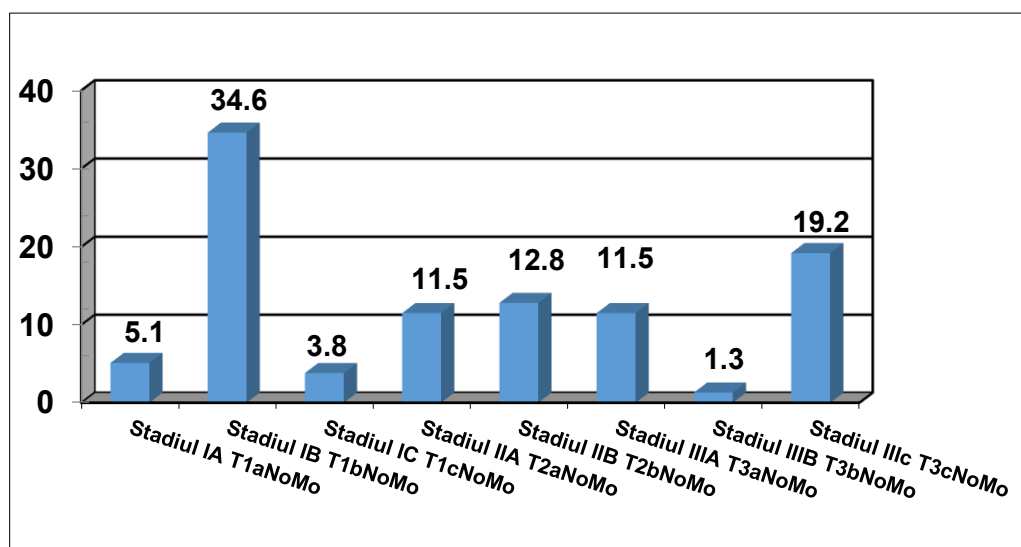


Figura 3.15. Repartizarea pacienților din lotul de bază în funcție de stadiul tumoral și TNM (%).

Așadar, în studiul nostru am diagnosticat următoarele forme histologice ale TOB: seroase în 65,4% cazuri, mucinoase în 30,8% cazuri și mixte (sero-mucinoase) în 3,8% cazuri. Tumora era localizată pe ovarul drept la 26,9% paciente, pe ovarul stâng – la 20,5% paciente și bilateral – la 52,6% paciente. Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $13,67 \pm 10,1$ cm (de la 4,0 cm până la 50,0 cm), inclusiv ≤ 4 cm în 3,8% cazuri, în limitele 5-10 cm – în 57,7% cazuri și ≥ 11 cm în 38,5%. Vegetații pe suprafața tumorii au fost constatate la 96,2% paciente, afectarea peritoneului – la 35,9% paciente, lichid liber abdominal – la 38,5% paciente.

Tratament. În marea majoritate a cazurilor (75 – 96,2%) intervenția chirurgicală a fost efectuată prin abord laparotomic și doar în 3 (3,8%) cazuri a fost folosit abordul laparoscopic. Tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat la 16 (20,5%) paciente cu TOB și tratamentul chirurgical radical la 62 (79,5%) de paciente.

Printre toate cazurile de tratament chirurgical conservator, la 3 (3,8%) femei a fost efectuată chistectomia ovariană unilaterală, la 1 (1,3%) femei chistectomia ovariană bilaterală, la 4 (5,1%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie, la 1 (1,3%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie și apendicectomie, la 3 (3,8%) femei anexectomia unilaterală cu omentectomie și la 3 (3,8%) femei anexectomia unilaterală cu omentectomie și apendicectomie.

Printre toate cazurile de tratament chirurgical radical, 2 (2,6%) paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, 45 (57,7%) de paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie și 14 (17,9%) de paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie. Printre 4 paciente cu TOB care au suportat histerectomie totală în antecedente, la 3 (3,8%) femei a fost efectuată anexectomia bilaterală cu omentectomie și la 1 (1,3%) femeie anexectomia bilaterală cu omentectomie și apendicectomie.

Biopsia peritoneală a fost efectuată la 18 (23,1%) paciente cu TOB. Printre pacientele din LB, 44 (28,2%) au administrat câte 3 cure de chimioterapie, 19 (12,2%) – câte 4 cure, 14 (9,0%) câte 6 cure și într-un caz 8 cure.

Peste $\frac{1}{2}$ dintre paciente (43 – 55,1%) au administrat schema CP Cisplatin+Ciclofosfan, circa $\frac{1}{3}$ dintre paciente (25 – 32,1%) – schema CAP Cisplatin+Ciclofosfan+Adriamicin, 8 (10,3%) paciente – schema Carboplatin+pacletaxel și 2 (2,6%) paciente – schema CMF Cisplatin metotrexat+Ciclofosfamidă.

Așadar, tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat la 20,5% paciente cu TOB din LB și tratamentul chirurgical radical – la 79,5% paciente. Dintre pacientele din LB, 28,2% au administrat câte 3 cure de chimioterapie, 12,2% – câte 4 cure, 9,0% – câte 6 cure și într-un caz 8 cure.

La pacientele din lotul de studiu LB, pe perioada de 5 ani, nu au prezentat semne de recidivă de tumoră ovariană borderline 71 de paciente (91,02%), prezența recidivelor a fost determinată la 7 paciente (8,98%).

3.2 Particularitățile clinico-paraclinice ale pacientelor cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical, fără tratament adjuvant

Date socio-demografice și anamnestice. În LM din studiu au fost incluse 78 de paciente cu TOB, spitalizate în IMSP IO în perioada ianuarie 2015 – august 2024, tratate doar chirurgical, fără chimioterapie, cu vârsta medie de $48,58 \pm 16,4$ ani (de la 19 de ani până la 80 de ani).

În funcție de grupul de vârstă, 14 (17,9%) paciente aveau vârsta în limitele 18-30 de ani, 30 (38,5%) – în limitele 31-50 de ani și 34 (43,6%) aveau vârsta >50 de ani (figura 3.17). Peste ½ (44 – 56,4%) dintre paciente erau din mediul urban și 34 (43,6%) – din mediul rural.

Peste 4/5 dintre pacientele cu TOB (70 – 89,7%) din LM nu au menționat expunere la factori nocivi, 2 (2,6%) au indicat tabagism, 3 (3,8%) – consum de alcool, 1 (1,3%) – administrarea contraceptivelor orale combinate, 2 (2,6%) – consum de alcool și tabagism.

La 29 (37,2%) de paciente cu TOB din LM comorbiditățile concomitente lipseau. Maladii cardiovasculare în antecedente au consemnat 33 (42,3%) de femei, afecțiuni endocrine – 35 (44,9%) și tumori benigne uterine – 18 (23,1%) paciente. Este important de menționat, că 19 (24,4%) de paciente cu TOB prezintă câte 2 și 9 (11,5%) – câte 3 comorbidități concomitente. Antecedente heredocolaterale de boli oncologice au menționat 16 (20,5%) paciente.

Statutul obstetrical anterior. Ciclu menstrual regulat au indicat 26 (33,3%), ciclu menstrual neregulat – 15 (19,3%) și menopauză – 37 (47,4%) de paciente cu TOB din LB.

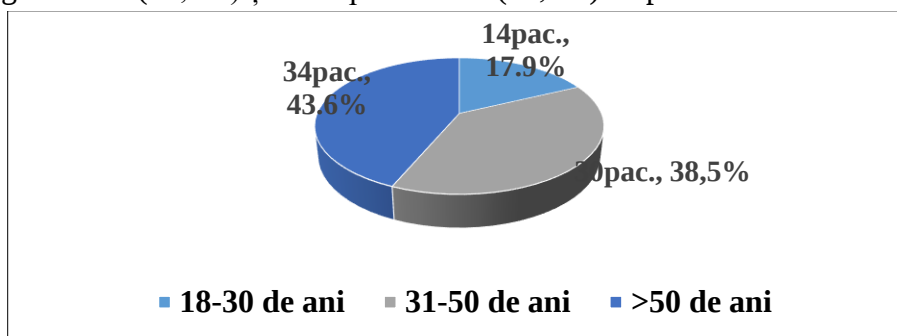


Figura 4. Repartizarea pacientelor cu TOB din lotul martor în funcție de grupul de vârstă.

Nașteri anterioare au indicat 62 (79,5%) femei, 13 (21,0%) paciente câte 1 naștere, 32 (51,6%) de paciente câte 2 nașteri, 9 (14,5%) paciente câte 3 nașteri, 7 (11,3%) câte 4 nașteri și 1 (1,6%) pacientă 5 nașteri. Valoarea medie a nașterilor a fost de $2,21 \pm 1,0$ nașteri (de la 1 naștere până la 5 nașteri).

Avorturi în antecedente au menționat 41 (52,6%) de femei, 12 (29,3%) paciente câte 1 avort, 17 (41,5%) paciente câte 2 avorturi, 6 (14,6%) paciente câte 3 avorturi, 5 (12,2%) paciente câte 4 avorturi și 1 (2,4%) pacientă 5 avorturi. Valoarea medie a avorturilor a fost de $2,17 \pm 1,1$ avorturi (de la 1 avort până la 5 avorturi).

Date clinice subiective și obiective. Pacientele cu TOB din LM acuzau afectarea stării generale în 44 (56,4%) de cazuri, sindrom algic al bazinului mic în 62 (79,5%) de cazuri, masă tumorală palpabilă în bazinul mic în 42 (53,8%) de cazuri, constipații cronice în 25 (32,1%) de cazuri, dereglări dispeptice (greață, vomă) în 16 (20,5%) cazuri, dereglări ale ciclului menstrual în 30 (38,5%) de cazuri.

La examenul obiectiv au fost constatate: abdomen mărit în dimensiuni la 51 (65,4%) de paciente, organele genitale externe anormal dezvoltate la 5 (6,4%) paciente, uterul înlăturat în anamneză la 6 (7,7%) paciente, uter mărit la palpare la 32 (41,0%) de paciente, uter normal la palpare la 40 (51,3%) de paciente. Uterul mărit la palpare avea în medie o dimensiune de $8,78 \pm 2,1$ săptămâni de gestație (de la 6 până la 16 săptămâni de gestație).

În funcție de localizare, la palpare tumora ovariană se afla pe dreapta la 28 (35,9%) paciente, pe stânga – la 25 (32,1%) paciente, bilateral – la 23 (29,5%) de paciente și nu a putut fi apreciată la 2 (2,6%) paciente. La palpare, tumora ovariană era mobilă în 65 (83,3%) de cazuri, imobilă în 13 (16,7%) cazuri, sensibilă în 75 (96,2%) de cazuri, de consistență dură în 54 (69,2%) cazuri și de consistență dur-elastică în 24 (30,8%) de cazuri.

Date imunologice și imunohistochimice. Antigenul canceros CA-125 avea o valoare medie de $102,30 \pm 134,6$ U/mL, era în limite normale la 32 (41,0%) de paciente și crescut la 46 (59,0%) de paciente. Antigenul carbohidrat CA19-9 avea o valoare medie de $29,15 \pm 38,3$ U/mL, era în limite normale la 59 (75,6%) paciente și crescut la 19 (24,4%) paciente. Antigenul carcino-embriionar CEA avea o valoare medie de $2,73 \pm 2,1$ U/mL, era în limite normale la 70 (89,7%) de paciente și crescut la 8 (10,3%) paciente.

Investigații imunohistochimice au fost efectuate la 20 (25,6%) de paciente. Inclusiv, receptorii de estrogen au fost pozitivi în 17 (85,0%) cazuri, receptorii de progesteron – în 15 (75,0%) cazuri, supresorul tumoral p53 – în 16 (80,0%) cazuri și indexul de proliferare Ki-67 – în toate 20 (100,0%) cazuri cu o valoare medie de $4,95 \pm 4,7\%$ (de la 1% până la 20%).

Așadar, în LM au fost incluse 78 de paciente cu TOB în vârstă de 19-80 de ani (vârsta medie $48,58 \pm 16,4$ ani), inclusiv 17,9% paciente cu vârsta în limitele 18-30 de ani, 38,5% – cu vârsta în limitele 31-50 de ani și 43,6% – în vârstă de peste 50 de ani. Antigenul canceros CA-125 era crescut la 59,0% paciente, antigenul carbohidrat CA19-9 – la 24,4% paciente și antigenul carcino-embriionar CEA – la 10,3% paciente. Investigații imunohistochimice au fost efectuate la 25,6% paciente. Receptorii de estrogen au fost pozitivi în 85,0% cazuri, receptorii de progesteron – în 75,0% cazuri, supresorul tumoral p53 – în 80,0% cazuri și indexul de proliferare Ki-67 – în 100,0% cazuri.

Aspectul intraoperator al tumorii. În funcție de localizare, la pacienții din LM TOB era localizată pe ovarul drept la 28 (35,9%) de paciente, pe ovarul stâng – la 26 (33,3%) de paciente și bilateral – la 24 (30,8%) de paciente. Dimensiunea formațiunii ovariene a fost ≤ 4 cm în 4 (5,1%) cazuri, în limitele 5-10 cm – în 37 (47,4%) de cazuri și ≥ 11 cm în 37 (47,4%). Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $14,56 \pm 9,6$ cm (de la 4,0 cm până la 45,0 cm).

Ruptura intraoperatorie a tumorii a fost constatată la 27 (34,6%) de paciente, afectarea omentului – la 6 (7,7%) paciente, iar afectarea ganglionilor limfatici nu a fost depistată.

Aspectul conținutului chistic era seros la 51 (65,4%) de paciente, mucinos – la 12 (15,4%) paciente, endometrioic – la 8 (10,3%) paciente, seros-mucinos – la 2 (2,6%) paciente și seros-endometrioic – la 5 (6,4%) paciente.

Vegetațiile pe suprafața tumorii lipseau la 12 (15,4%) paciente, au fost identificate pe

suprafața externă a tumorii la 1 (1,3%) pacientă, pe suprafața internă a tumorii la 59 (75,6%) de paciente, pe suprafața externă și internă a tumorii la 6 (7,7%) paciente.

Afectarea peritoneului lipsea la 73 (93,6%) de paciente și era afectat la 5 (6,4%) paciente, inclusiv leziuni parietale au fost identificate în 2 (2,6%) cazuri, leziuni parietale și viscerale în 3 (3,8%) cazuri.

Lichidul liber abdominal lipsea la 63 (80,8%) de paciente, a fost evidențiat într-un volum sub 500 ml în 10 (12,8%) cazuri, în limitele 500-5000 ml în 4 (5,1%) cazuri și >5000 ml în 1 (1,3%) caz. Aspectul lichidului liber abdominal era seros la 13 (86,7%) paciente și mucinos – la 2 (13,3%) paciente.

În studiul nostru am diagnosticat următoarele forme histologice ale TOB: seroase în 59 (75,7%) de cazuri, mucinoase în 16 (20,5%) cazuri și mixte (sero-mucinoase) în 3 (3,8%) cazuri (figura 3.21).

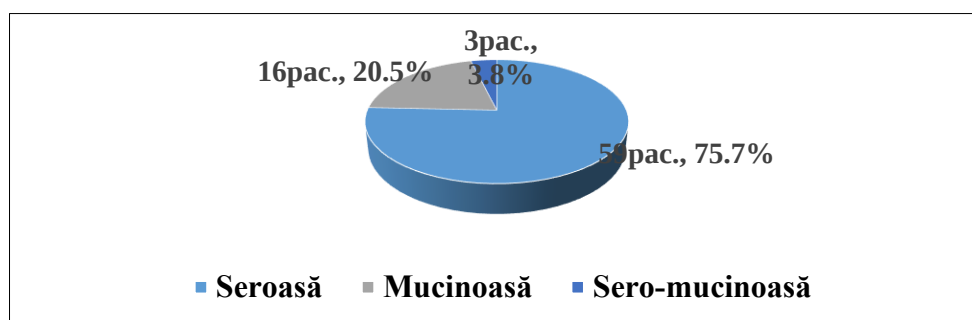


Figura 5. Repartizarea pacienților din lotul martor în funcție de forma histologică a TOB.

În funcție de stadiul tumoral și TNM, pacientele cu TOB din studiul nostru au fost clasificate după cum urmează: stadiul IA T1aNoMo 35 (44,9%) de cazuri, stadiul IB T1bNoMo 27 (34,6%) de cazuri, stadiul IC T1cNoMo 5 (6,4%) cazuri, stadiul IIA T2aNoMo 6 (7,7%) cazuri, stadiul IIB T2bNoMo 2 (2,6%) cazuri, stadiul IIIA T3aNoMo 1 (1,3%) cazuri, stadiul IIIB T3bNoMo 1 (1,3%) cazuri și stadiul IIIC T3cNoMo 1 (1,3%) cazuri (figura 3.22).

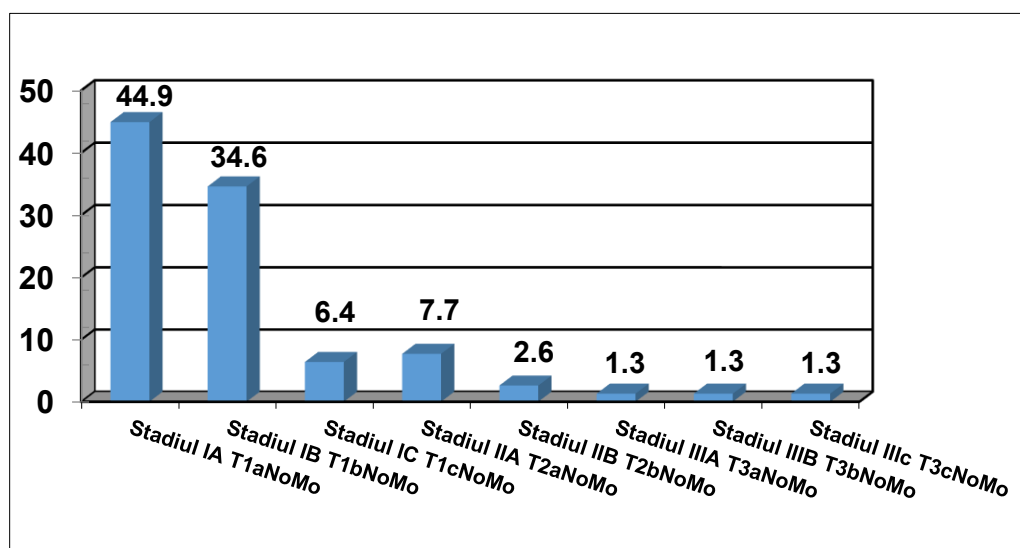


Figura 6. Repartizarea pacienților din lotul martor în funcție de stadiul tumoral și TNM (%).

Așadar, în studiul nostru am diagnosticat următoarele forme histologice ale TOB: seroase în 75,7% cazuri, mucinoase în 20,5% cazuri și mixte (sero-mucinoase) în 3,8% cazuri. Tumora era localizată pe ovarul drept la 35,9% paciente, pe ovarul stâng – la 33,3% paciente și bilateral – la 30,8% paciente. Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $14,56 \pm 9,6$ cm (de la 4,0 cm până la 45,0 cm), inclusiv ≤ 4 cm în 5,1% cazuri, în limitele 5-10 cm – în 47,4% cazuri și ≥ 11 cm în 47,4%. Vegetații pe suprafața tumorii au fost constatate la 84,6% paciente, afectarea peritoneului – la 6,4% paciente, lichid liber abdominal – la 19,2% paciente.

Tratament. În marea majoritate a cazurilor (68 – 87,2%) intervenția chirurgicală a fost efectuată prin abord laparotomic și doar în 10 (12,8%) cazuri a fost folosit abordul laparoscopic. Tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat la 17 (21,8%) paciente cu TOB și tratamentul chirurgical radical la 61 (78,2%) de paciente.

Printre toate cazurile de tratament chirurgical conservator, la 3 (3,8%) femei a fost efectuată chistectomia ovariană unilaterală, la 2 (2,6%) femei chistectomia ovariană bilaterală, la 5 (6,4%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie, la 1 (1,3%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie și apendicectomie, la 3 (3,8%) femei chistectomia ovariană cu anexectomie unilaterală și omentectomie, la 3 (3,8%) femei anexectomia unilaterală și la 5 (6,4%) femei anexectomia unilaterală cu omentectomie.

Printre toate cazurile de tratament chirurgical radical, la 2 (2,6%) paciente a fost efectuată histerectomia totală cu anexectomie unilaterală și omentectomie, la 4 (5,1%) paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, 40 (51,3%) de paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie și 10 (12,8%) paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie. La toate 5 (6,4%) paciente cu TOB, care au suportat histerectomie totală în antecedente, a fost efectuată anexectomia unilaterală cu omentectomie.

Biopsia peritoneală a fost efectuată la 21 (26,9%) de paciente cu TOB.

Așadar, tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat la 21,8% paciente cu TOB din LM și tratamentul chirurgical radical – la 78,2% paciente.

La pacientele din lotul de studiu LM, pe perioada de 5 ani, nu au prezentat semne de recidivă de tumoră ovariană borderline 72 de paciente (92,30%), prezența recidivelor a fost determinată la 6 paciente (7,70%).

3.3 Analiza eficienței tratamentului chimioterapic la pacientele cu tumori ovariene borderline

Date socio-demografice și anamnestic. În LB și LM din studiul nostru au fost incluse câte 78 de paciente cu TOB, spitalizate în IMSP IO în perioada ianuarie 2015 – august 2024. Deși, vârsta medie a pacientelor din LM era mai mare, comparativ cu pacientele din LB, această diferență nu a atins certitudine statistică ($48,58 \pm 16,4$ ani și $44,44 \pm 13,1$ ani, respectiv; $p > 0,05$).

În funcție de grupul de vârstă, de asemenea, nu au fost constatate diferențe semnificative statistic, în pofida faptului că în LM predominau femeile în vârstă de până la 50 de ani, iar în LM – femeile în vârstă de peste 50 de ani.

Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic nici în funcție de mediul de trai: 41 (52,6%) de paciente din LB și 44 (56,4%) de paciente din LM erau din mediul urban ($p > 0,05$), 37 (47,4%) și 34 (43,6%), respectiv – din mediul rural ($p > 0,05$).

Pacientele cu TOB din LB au menționat semnificativ mai frecvent expunerea la factori nocivi: 19 (24,4%) și 8 (10,3%), respectiv ($p < 0,05$). Analiza frecvenței expunerii la diferiți factori

nocivi în loturile de studiu a evidențiat o rată a tabagismului semnificativ statistic mai mare la pacientele din LB (12 - 15,4% și 4 - 5,1%, respectiv; $p < 0,05$). Frecvența expunerii la ceilalți factori nocivi era similară în ambele loturi de studiu: consumau alcool 9 (11,5%) paciente din LB și

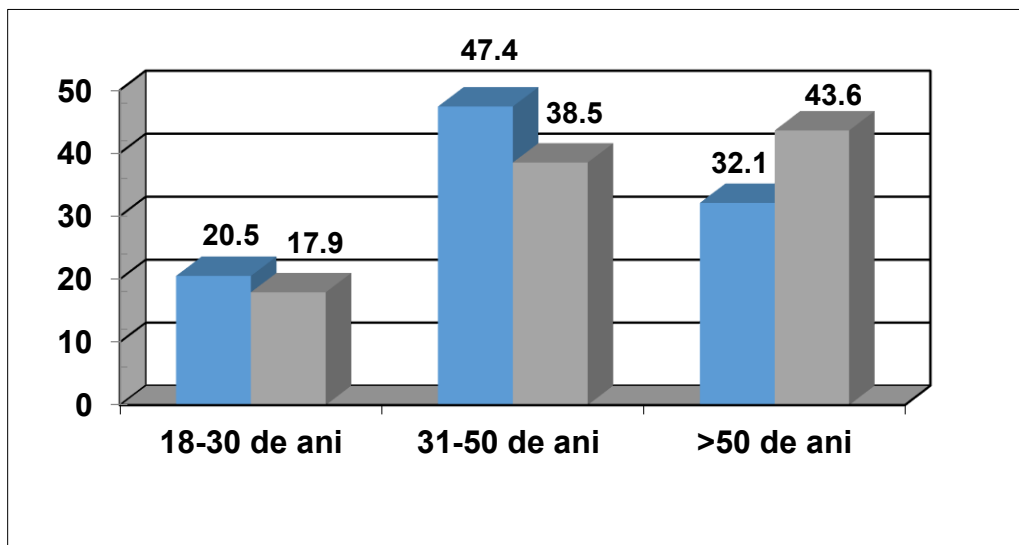


Figura 7. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu în funcție de grupul de vârstă (%).

5 (6,4%) paciente din LM ($p > 0,05$), administrau contraceptive orale combinate 3 (3,8%) paciente din LB și 1 (1,3%) pacientă din LM ($p > 0,05$).

Frecvența comorbidităților, de asemenea, era similară ($p > 0,05$) în ambele loturi de studiu: maladii cardiovasculare în antecedente au consemnat 25 (32,1%) de femei din LB și 33 (42,3%) de femei din LM, respectiv, afecțiuni endocrine – 36 (46,2%) și 35 (44,9%) de paciente, tumori benigne uterine – 22 (28,2%) și 18 (23,1%) paciente, boli sexual transmisibile – 2 (2,6%) și nici o pacientă. Este important de menționat, că 21 (26,9%) de paciente cu TOB din LB și 19 (24,4%) paciente cu TOB din LM prezentau câte 2 comorbidități concomitente, 5 (6,4%) și 9 (11,5%) femei – câte 3 comorbidități concomitente, iar la 24 (30,8%) de paciente cu TOB din LB și la 29 (37,2%) de paciente cu TOB din LM comorbiditățile concomitente lipseau.

Diferența ratelor antecedentelor heredocolaterale de boli oncologice, deși era mai mare la pacientele din LB (27 - 34,6% și 16 - 20,5%, respectiv), nu a atins certitudine statistică ($p < 0,05$).

Statutul obstetrical anterior. Pacientele cu TOB din ambele loturi de studiu erau similare din punct de vedere al ciclului menstrual regulat (câte 26 (33,3%) de femei din LB și LM; $p > 0,05$) și al menopauzei – 26 (33,4%) de paciente din LB și 37 (47,4%) de paciente din LB ($p > 0,05$). Ciclu menstrual neregulat în antecedente au consemnat semnificativ statistic mai frecvent femeile din LB, comparativ cu cele din LM: 26 (33,3%) de femei și 15 (19,3%) femei, respectiv ($p > 0,05$).

Deși, numărul de nașteri anterioare a fost mai mare la pacientele cu TOB din LM, comparativ cu cele din LB: 62 (79,5%) de femei și 51 (65,4%) de femei, respectiv ($p > 0,05$), această diferență nu a atins certitudine statistică. În funcție de numărul de nașteri, de asemenea, nu au fost determinate diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$): 15 (19,4%) paciente din LB și 13 (21,0%) paciente din LM au avut câte 1 naștere, respectiv, 25 (49,0%) și 32 (51,6%) de paciente – câte 2 nașteri, 6 (11,8%) și 9 (14,5%) paciente – câte 3 nașteri, 4 (7,8%) și 7 (11,3%) paciente – câte 4 nașteri și câte 1 (2,0%) pacientă din fiecare lot de studiu – câte 5 nașteri.

Valoarea medie a numărului de nașteri, de asemenea, era similar în ambele loturi de studiu: $2,04 \pm 1,0$ nașteri (de la 1 naștere până la 5 nașteri) la pacientele din LB și $2,21 \pm 1,0$ nașteri (de la 1 naștere până la 5 nașteri) la pacientele din LM.

Pacientele din ambele loturi de studiu erau similare ($p > 0,05$) în funcție de numărul de avorturi în antecedente. Avorturi în antecedente au menționat 30 (38,5%) de femei din LB și 41 (52,6%) de femei din LM, respectiv, câte 1 avort – 11 (36,7%) și 12 (29,3%) paciente, câte 2 avorturi – 14 (46,7%) și 17 (41,5%) paciente, câte 3 avorturi – 2 (6,7%) și 6 (14,6%) paciente, câte 4 avorturi – 3 (10,0%) și 5 (12,2%) paciente, câte 4 avorturi – nicio pacientă și 1 (2,4%) pacientă.

Valoarea medie a numărului de avorturi, de asemenea, era similar în ambele loturi de studiu: $1,90 \pm 0,9$ avorturi (de la 1 avort până la 4 avorturi) la pacientele din LB și $2,17 \pm 1,1$ avorturi (de la 1 avort până la 5 avorturi) la pacientele din LM.

Date clinice subiective și obiective. Pacientele cu TOB din LB, comparativ cu pacientele cu TOB din LM, acuzaau semnificativ statistic mai frecvent afectarea stării generale (65 - 83,3% și 44 (56,4%) de cazuri, respectiv; $p < 0,001$) și masă tumorală palpabilă în bazinul mic (62 - 79,5% și 42 - 53,8% de cazuri, respectiv; $p < 0,01$). Frecvența celorlalte acuze era similară ($p > 0,05$) în ambele loturi de studiu: sindrom algic al bazinului mic – în 69 (88,5%) și 62 (79,5%) de cazuri, constipații cronice – în 30 (38,5%) și 25 (32,1%) de cazuri, dereglări dispeptice (greață, vomă) – în 21 (26,9%) și 16 (20,5%) cazuri, dereglări ale ciclului menstrual – în 27 (34,6%) și 30 (38,5%) de cazuri, respectiv.

Parametrii examenului obiectiv, de asemenea, erau similare ($p > 0,05$) în ambele loturi de studiu. Abdomen mărit în dimensiuni a fost constatat la 60 (76,9%) de paciente din LB și la 51 (65,4%) de paciente din LM, respectiv, organe genitale externe anormal dezvoltate – la 6 (7,7%) și la 5 (6,4%) paciente, uter înlăturat în anamneză – la 4 (5,1%) și la 6 (7,7%) paciente, uter mărit la palpare – la 29 (37,2%) și la 32 (41,0%) de paciente, uter normal la palpare – la 45 (57,7%) și la 40 (51,3%) de paciente.

Uter mărit la palpare avea în medie o dimensiune de $9,55 \pm 2,0$ săptămâni de gestație (de la 6 până la 12 săptămâni de gestație) la pacientele cu TOB din LB și de $8,78 \pm 2,1$ săptămâni de gestație (de la 6 până la 16 săptămâni de gestație) la pacientele cu TOB din LB ($p > 0,05$).

În funcție de localizare, la palpare tumora ovariană bilaterală a fost constatată semnificativ statistic mai frecvent la pacientele din LB – 39 (50,0%) și 23 (29,5%) de paciente, respectiv; $p < 0,01$. Localizarea tumorii pe anexa dreapta (18 - 23,1% paciente din LB și 28 - 35,9% de paciente din LM; $p > 0,05$) sau pe anexa stângă (16 - 20,5% paciente din LB și 25 - 32,1% de paciente din LM; $p > 0,05$) și imposibilitatea aprecierii tumorii (5 - 6,4% paciente din LB și 2 - 2,6% paciente din LM; $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu.

La pacientele cu TOB din LB și din LM, tumora ovariană la palpare era mobilă în 61 (78,2%) și în 65 (83,3%) de cazuri, respectiv ($p > 0,05$), imobilă în 17 (21,8%) și în 13 (16,7%) cazuri, respectiv ($p > 0,05$), sensibilă în 71 (91,0%) și în 75 (96,2%) de cazuri, respectiv ($p > 0,05$), de consistență dură în 53 (67,9%) și în 54 (69,2%) de cazuri, respectiv ($p > 0,05$), de consistență dur-elastică în 25 (32,1%) și în 24 (30,8%) de cazuri, respectiv ($p > 0,05$).

Date imunologice și imunohistochimice. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 era semnificativ statistic mai mare la pacientele cu TOB din LB, comparativ cu pacientele cu TOB din LM: $181,227 \pm 212,4$ U/mL și $102,30 \pm 134,6$ U/mL, respectiv; $p < 0,05$. Valorile medii ale antigenului carbohidrat CA19-9 ($55,98 \pm 73,7$ U/mL la pacientele din LB și $29,15 \pm 38,3$ U/mL la pacientele din LM; $p > 0,05$) și antigenului carcino-embriionar CEA ($6,09 \pm 18,23$ U/mL la

pacientele din LB și $2,73 \pm 2,1$ U/mL la pacientele din LM; $p > 0,05$) aveau doar o tendință de creștere la pacientele din LB, care nu a atins certitudine statistică.

În funcție de nivel, antigenului canceros CA-125 era în limite normale la 23 (29,5%) de paciente din LB și la 32 (41,0%) de paciente din LM ($p > 0,05$), avea valori crescute la 55 (70,5%) de paciente din LB și la 46 (59,0%) de paciente din LM ($p > 0,05$). Antigenul carbohidrat CA19-9 era în limite normale la 49 (62,8%) de paciente din LB și la 59 (75,6%) de paciente din LM ($p > 0,05$), avea valori crescute la 29 (37,2%) de paciente din LB și la 19 (24,4%) de paciente din LM ($p > 0,05$). Antigenul carcino-embriionar CEA era în limite normale la 63 (80,8%) de paciente din LB și la 70 (89,7%) de paciente din LM ($p > 0,05$), avea valori crescute la 15 (19,2%) de paciente din LB și la 8 (10,3%) de paciente din LM ($p > 0,05$). Astfel, deși valorile crescute ale acestor antigene erau mai mari în LB, aceste diferențe nu au atins certitudine statistică.

Investigații imunohistochimice au fost efectuate semnificativ statistic mai frecvent la pacientele cu TOB din LM: la 20 (25,6%) și la 7 (9,0%) paciente, respectiv ($p < 0,05$). Cu toate acestea, valorile pozitive ale receptorilor de estrogen (6 - 85,7% cazuri în LB și 17 - 85,0% cazuri în LM, $p > 0,05$), receptorilor de progesteron (7 - 100,0% cazuri în LB și 15 - 75,0% cazuri în LM, $p > 0,05$), supresorului tumoral p53 (5 - 71,4% cazuri în LB și 16 - 80,0% cazuri în LM, $p > 0,05$) și indexului de proliferare Ki-67 (7 - 100,0% cazuri în LB și 20 - 100,0% de cazuri în LM, $p > 0,05$), dar și valoarea medie a indexului de proliferare Ki-67 ($12,9 \pm 8,3\%$ în LB și $4,95 \pm 4,7\%$ în LM, $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu.

Așadar, pacientele cu TOB din ambele loturi de studiu erau similare în funcție de vârstă ($44,44 \pm 13,1$ ani în LB și $48,58 \pm 16,4$ ani în LM; $p > 0,05$), mediul de trai, frecvența comorbidităților, numărul de nașteri și avorturi în antecedente, parametrii examenului obiectiv, valorile crescute ale antigenelor CA-125, CA19-9 și CEA, valorile pozitive ale receptorilor de estrogen, receptorilor de progesteron, supresorului tumoral p53 și indexului de proliferare Ki-67

Pacientele cu TOB din LB, comparativ cu pacientele cu TOB din LM, prezentau semnificativ statistic mai frecvent expunere la factori nocivi (24,4% și 10,3%, respectiv; $p < 0,05$), preponderent la tabagism (15,4% și 5,1%, respectiv; $p < 0,05$), afectarea stării generale (83,3% și 56,4%, respectiv; $p < 0,001$), masă tumorală palpabilă în bazinul mic (79,5% și 53,8%, respectiv; $p < 0,01$), tumoră ovariană bilaterală (50,0% și 29,5%, respectiv; $p < 0,01$) și valoare medie a antigenului canceros CA-125 $181,227 \pm 212,4$ U/mL și $102,30 \pm 134,6$ U/mL, respectiv; $p < 0,05$.

Aspectul intraoperator al tumorii. La examenul intraoperator, localizarea bilaterală a TOB a fost constatată semnificativ statistic mai frecvent la pacientele din LB: 41 (52,6%) și 24 (30,8%) de paciente, respectiv; $p < 0,01$. Frecvența localizării TOB pe ovarul drept (21 - 26,9% și 28 - 35,9% de paciente, respectiv; $p > 0,05$) și pe ovarul stâng (16 - 20,5% și 26 - 33,3% de paciente, respectiv; $p > 0,05$) a avut doar o tendință de creștere la pacientele din LM.

Dimensiunea formațiunii ovariene era similară în ambele loturi de studiu. Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $13,67 \pm 10,1$ cm (de la 4,0 cm până la 50,0 cm) la pacientele din LB și $14,56 \pm 9,6$ cm (de la 4,0 cm până la 45,0 cm) la pacientele din LM ($p > 0,05$). Respectiv, dimensiunea formațiunii ovariene ≤ 4 cm a fost identificată în 3 (3,8%) și în 4 (5,1%) cazuri ($p > 0,05$), în limitele 5-10 cm – în 45 (57,7%) și în 37 (47,4%) de cazuri ($p > 0,05$), ≥ 11 cm – în 30 (38,5%) și în 37 (47,4%) de cazuri ($p > 0,05$).

Analiza complicațiilor TOB a evidențiat că afectarea omentului (20 - 25,6% și 6 - 7,7% paciente, respectiv; $p < 0,01$) și afectarea peritoneului (28 - 35,9% și 5 - 6,4% paciente, respectiv; $p < 0,001$) era semnificativ statistic mai frecvente la pacientele din LB, comparativ cu pacientele din LM (figura 8).

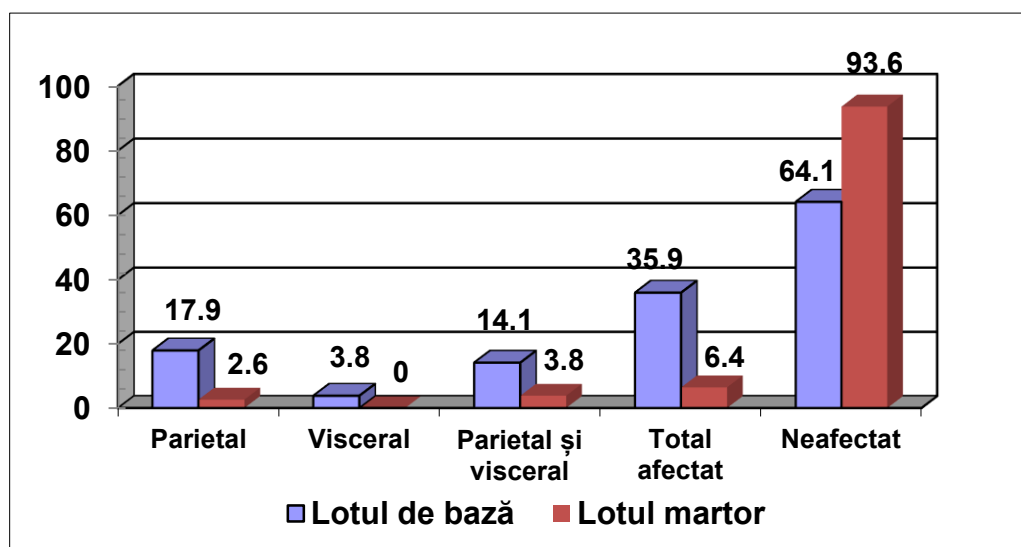


Figura 8. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de afectarea peritoneului.

Frecvențele rupturii intraoperatorii a tumorii (25 - 32,1% de pacienți din LB și 27 - 34,6% de pacienți din LM; $p > 0,05$) și afectarea ganglionilor limfatici (3 - 3,8% de pacienți din LB și nicio pacientă din LM; $p > 0,05$) au fost constatate similare în ambele loturi de studiu.

Aspectul seros al conținutului chistic a fost semnificativ statistic mai frecvent determinat la pacienții cu TOB din LM: 51 (65,4%) și 38 (48,7%) de cazuri, respectiv; $p < 0,05$. Celelalte tipuri ale conținutului chistic erau similare în ambele loturi de studiu.

Vegetațiile pe suprafața externă și internă a tumorii au fost constatate semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TOB din LB (24 - 30,8% și 6 - 7,7% cazuri, respectiv; $p < 0,001$), iar lipsa vegetațiilor pe suprafața tumorii – semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TOB din LM (12 - 15,4% și 3 - 3,8% cazuri, respectiv; $p < 0,05$). Vegetațiile pe suprafața externă a tumorii (la 3 - 3,8% pacienți din LB și la 1 - 1,3% pacientă din LM; $p > 0,05$) și pe suprafața internă a tumorii (la 48 - 61,5% de pacienți din LB și la 59 - 75,6% de pacienți din LM; $p > 0,05$) au fost depistate similare în ambele loturi de studiu.

Lichid liber abdominal a fost constat semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TOB din LB (30 - 38,5% și 15 - 19,2% cazuri, respectiv; $p < 0,01$), iar lipsa lichidului liber abdominal – semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TOB din LM (63 - 80,8% și

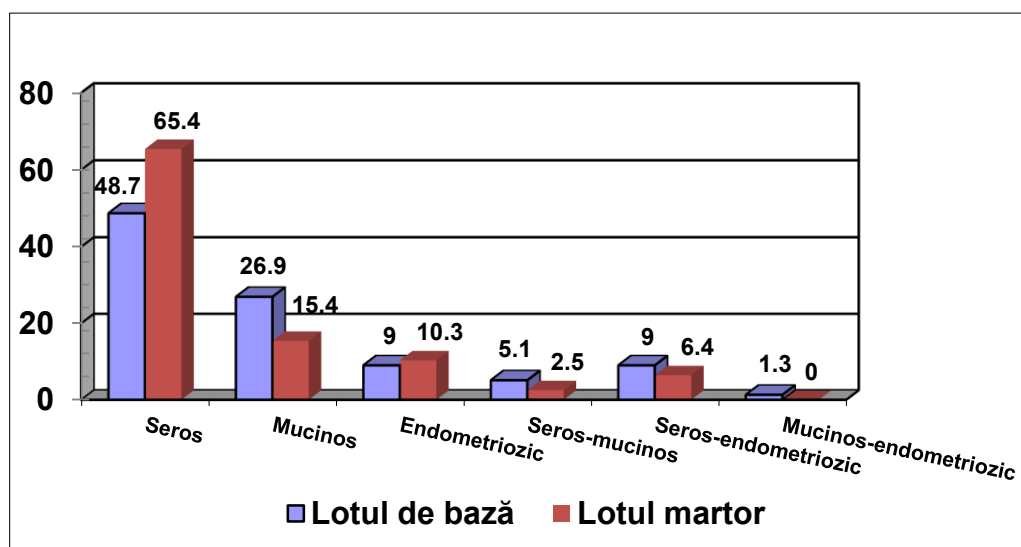


Figura 9. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de aspectul conținutului chistic.

48 - 61,5% cazuri, respectiv; $p < 0,01$). În funcție de volumul lichidului liber abdominal paciențele din ambele loturi erau similare: volum sub 500 ml a fost evidențiat în 14 (17,9%) cazuri în LB și în 10 (12,8%) cazuri în LM ($p > 0,05$), respectiv, volum în limitele 500-5000 ml în 11 (14,1%) și 4 (5,1%) cazuri ($p > 0,05$), volum > 5000 ml în 5 (6,4%) și 1 (1,3%) caz ($p > 0,05$).

Aspectul lichidului liber abdominal era seros la 23 (76,7%) de paciențe din LB și la 13 (86,7%) paciențe din LM, iar aspectul mucinos – la 7 (23,3%) paciențe din LB și la 2 (13,3%) paciențe din LM, însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică.

În studiul nostru nu am constatat diferențe semnificative statistic privind formele histologice ale TOB. Analiza în funcție de stadiul tumoral și TNM a constatat că paciențele cu TOB din LM prezentau semnificativ statistic mai frecvent tumori în stadiul IA T1aNoMo: 35 (44,9%) și 4 (5,1%), respectiv; $p < 0,001$. Dimpotrivă, tumori în stadiul II B T2bNoMo (10 - 12,8% și 2 - 2,6%, respectiv; $p < 0,05$), în stadiul IIIA T3aNoMo (9 - 11,5% și 1 - 1,3%, respectiv; $p < 0,01$) și în stadiul IIIC T3cNoMo (15 - 19,2% și 1 - 1,3%, respectiv; $p < 0,001$) au fost identificate semnificativ statistic mai frecvent la paciențele cu TOB din LB (tabelul 3.1).

Tratament. Tratamentul pacienților cu TOB a fost similar în ambele loturi de studiu. În marea majoritate a cazurilor intervenția chirurgicală a fost efectuată prin abord laparotomic: 75 (96,2%) de cazuri în LB și 68 (87,2%) de cazuri în LM ($p > 0,05$). Abordul laparoscopic a fost aplicat la 3 (3,8%) paciențe din LB și la 10 (12,8%) paciențe din LM. Tratamentul chirurgical conservator a fost efectuat la 16 (20,5%) paciențe cu TOB din LB și la 17 (21,8%) paciențe cu TOB din LM ($p > 0,05$), iar tratamentul chirurgical radical la 62 (79,5%) și la 61 (78,2%) de paciențe, respectiv, ($p > 0,05$) (tabelul 1).

Tabelul 1. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de formele histologice ale TOB și clasificarea conform stadiului tumoral și TNM

Parametrii	Lotul de bază		Lotul martor		P
	abs.	%	abs.	%	
Formele histologice ale TOB					

Seros	51	65,4	59	75,7	NS
Mucinos	24	30,8	16	20,5	NS
Sero-mucinos	3	3,8	3	3,8	NS
Clasificarea în funcție de stadiul tumoral și TNM					
Stadiul IA T1aNoMo	4	5,1	35	44,9	<0,001
Stadiul IB T1bNoMo	27	34,6	27	34,6	NS
Stadiul IC T1cNoMo	3	3,8	5	6,4	NS
Stadiul IIA T2aNoMo	9	11,5	6	7,7	NS
Stadiul II B T2bNoMo	10	12,8	2	2,6	<0,05
Stadiul IIIA T3aNoMo	9	11,5	1	1,3	<0,01
Stadiul IIIB T3bNoMo	1	1,3	1	1,3	NS
Stadiul IIIC T3cNoMo	15	19,2	1	1,3	<0,001

Notă: NS – nesemnificativ.

Biopsia peritoneală a fost efectuată la un număr similar de paciente din LB și din LM (18 - 23,1% paciente 21 - 26,9% de paciente, respectiv; $p>0,05$).

Așadar, în studiul nostru nu am constatat diferențe semnificative statistic privind formele histologice ale TOB în ambele loturi de studiu. Pacientele cu TOB din LB prezentau semnificativ statistic mai frecvent localizare bilaterală a tumorii (52,6% și 30,8%, respectiv; $p<0,01$), afectarea omentului (25,6% și 7,7%, respectiv; $p<0,01$), afectarea peritoneului (35,9% și 6,4%, respectiv; $p<0,001$), vegetații pe suprafața externă și internă a tumorii (30,8% și 7,7%, respectiv; $p<0,001$), lichid liber abdominal (38,5% și 19,2%, respectiv; $p<0,01$), tumori în stadiul II B T2bNoMo (12,8% și 2,6%, respectiv; $p<0,05$), în stadiul IIIA T3aNoMo (11,5% și 1,3%, respectiv; $p<0,01$) și în stadiul IIIC T3cNoMo (19,2% și 1,3%, respectiv; $p<0,001$). Pacientele cu TOB din LM prezentau semnificativ statistic mai frecvent tumori în stadiul IA T1aNoMo (44,9% și 5,1%, respectiv; $p<0,001$). Tratamentul chirurgical al pacientelor cu TOB a fost similar în ambele loturi de studiu.

Tabelul 2. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu în funcție de tipul tratamentului

Parametrii	Lotul de bază		Lotul martor		p
	abs.	%	abs.	%	
Tratament chirurgical conservator					
Chistectomie ovariană unilaterală	3	3,8	3	3,8	NS
Chistectomie ovariană bilaterală	1	1,3	2	2,6	NS
Chistectomie ovariană cu omentectomie	4	5,1	5	6,4	NS

Chistectomie ovariană cu omentectomie și apendicectomie	1	1,3	1	1,3	NS
Chistectomie ovariană cu anexectomie unilaterală și omentectomie	0	0	3	3,8	NS
Anexectomie unilaterală	2	2,6	3	3,8	NS
Anexectomie unilaterală cu omentectomie	3	3,8	0	0	NS
Anexectomie unilaterală cu omentectomie și apendicectomie	3	3,8	0	0	NS
Tratament chirurgical radical					
Histectomie totală cu anexectomie unilaterală și omentectomie	0	0	2	2,6	NS
Histectomie totală cu Anexectomie bilaterală	2	2,6	4	5,1	NS
Histectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie	45	57,7	40	51,3	NS
Histectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie	14	17,9	10	12,8	NS
Histectomie totală în antecedente cu anexectomie bilaterală și omentectomie	3	3,8	0	0	NS
Histectomie totală în antecedente cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie	1	1,3	0	0	NS
Histectomie totală în antecedente cu anexectomie unilaterală și omentectomie	0	0	5	6,4	NS

Notă: NS – nesemnificativ.

La pacientele din lotul de studiu LB, pe perioada de 5 ani, nu au prezentat semne de recidivă de tumoră ovariană borderline 71 de paciente (91,02%), prezența recidivelor a fost determinată la 7 paciente (8,98%).

La pacientele din lotul de studiu LM, pe perioada de 5 ani, nu au prezentat semne de recidivă de tumoră ovariană borderline 72 de paciente (92,30%), prezența recidivelor a fost determinată la 6 paciente (7,70%). (Figura)

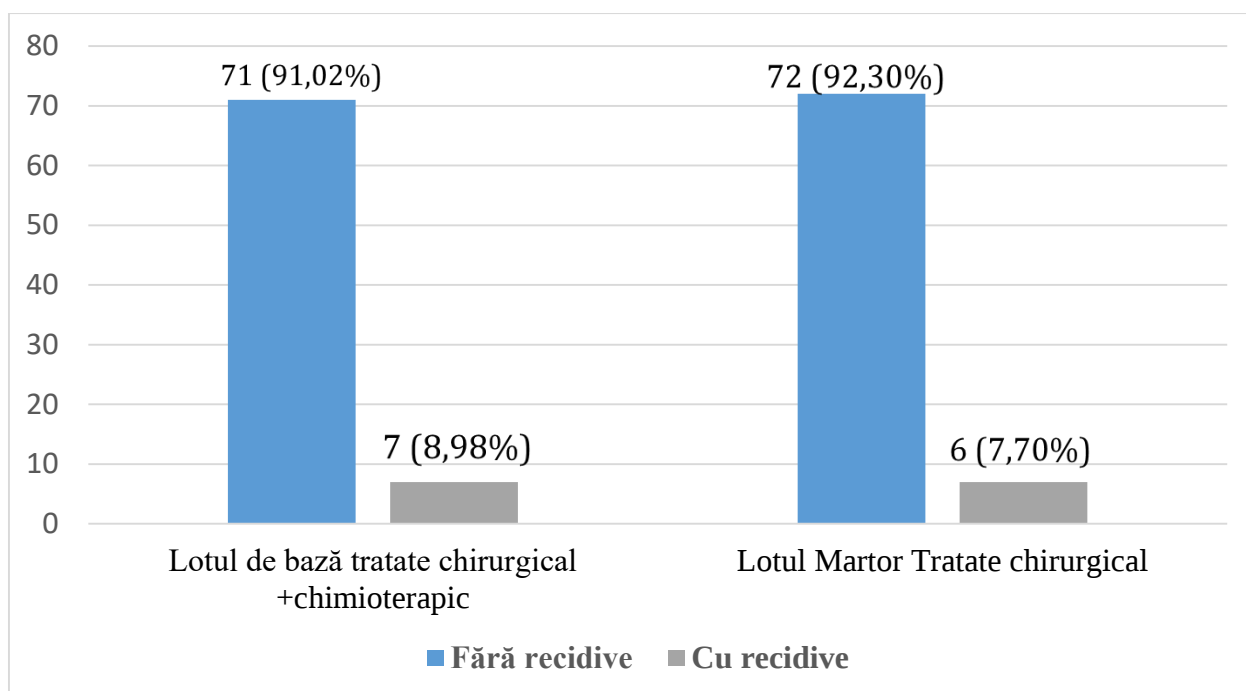


Figura 10. Repartizarea pacienților din loturile de studiu LB și LM în funcție de prezența recidivelor (perioada de 5 ani).

Pe perioada studiului nostru nici o pacientă nu a decedat din cauza bolii de bază, 8 paciente (10,25%) din LM au născut, fără semne de recidivă, și 2 (2,56%) paciente la moment sunt gravide.

Studiul nostru susține eficiența tratamentului conservator pentru pacientele cu tumorii ovariene borderline avansate (stadiul II, III sau IV), fără a modifica prognosticul general. TOB în stadiu avansat cu implante non-invazive pot fi tratate în siguranță cu intervenție chirurgicală conservatoare. Pacientelor cu implante invazive sau cu model micropapilar în majoritatea cazurilor poate fi propusă intervenția chirurgicală conservatoare, care menține fertilitatea, dar cu o abordare individualizată și o supraveghere atentă în dinamică.

Nu există niciun beneficiu al chimioterapiei pentru pacientele cu tumori ovariene borderline. Chimioterapia adjuvantă nu este necesară pentru aceste paciente, chiar și în stadiul avansat cu prezența implantelor invazive.

CONCLUZII GENERALE

1. Pacientele cu tumori ovariene borderline acuzau cel mai frecvent sindrom algic al bazinului mic (84,0%), afectarea stării generale (69,9%), masă tumorală palpabilă în bazinul mic (66,7%). La examenul obiectiv au fost constatate abdomen mărit în dimensiuni (71,2%) și prezența maselor ovariene la palpare (69,1%). La examenul intraoperator, tumora ovariană borderline era localizată preponderant bilateral – la 41,7% paciente. Vegetații pe suprafața internă a tumorii au fost constatate la 90,4% paciente, afectarea peritoneului – la 21,2% paciente, lichid liber abdominal – la 28,8% paciente.
2. În studiul nostru am diagnosticat următoarele forme histologice ale tumorilor ovariene borderline: seroase în 70,5% cazuri, mucinoase în 25,6% cazuri și mixte (sero-mucinoase) în 3,9% cazuri. Studiul imunologic la pacientele cu tumori ovariene borderline a determinat valori crescute ale antigenului canceros CA-125 (64,7%), antigenului carbohidrat CA19-9 (30,8%) și antigenului carcino-embriionar CEA (14,7%).
3. Managementul tumorii ovariene borderline, în primul rând intervenția chirurgicală primară

(conservatoare sau radicală), este personalizat și depinde de vârsta femeii, dimensiunea masei ovariene, tipul și stadiul maladiei, dorințele reproductive, extinderea și natura implantelor peritoneale (invazive sau non-invazive).

4. Nu există niciun beneficiu al chimioterapiei pentru pacientele cu tumori ovariene borderline. Chimioterapia adjuvantă nu este necesară pentru aceste paciente, chiar și în stadiul avansat cu prezența implantelor non-invazive.

5. În baza rezultatelor studiului am elaborat un algoritm de diagnostic și tratament al pacientelor cu tumori ovariene borderline, care va determina aplicarea tratamentului chirurgical conservativ și radical în dependență de vârsta reproductivă, stadiul tumoral și tipul histologic al maladiei.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru medicii oncologi-ginecologi, obstetricieni-ginecologi, oncologi medicali.

1. Tumorile ovariene borderline reprezintă un grup distinct de afecțiuni cu malignitate redusă, ce se însoțesc de un prognostic bun pe termen lung. Simptomatologia este nespecifică, diagnosticul fiind pus doar în baza examenului histopatologic. Pentru o bună diferențiere a subtipurilor histologice și a agresivității tumorale, este necesară efectuarea de teste imunohistochimice.

2. Tratamentul chirurgical reprezintă conduita terapeutică obligatorie, tipul de management ales, conservator sau radical, depinzând de subtipul histologic, de stadiul bolii la diagnostic și de dorința de preservare a fertilității. În cazul pacientelor tinere, cu stadiu incipient de boală, care își doresc copii, se poate adopta tratament conservator, urmat de o atentă supraveghere pe termen lung, dar riscul de recidivă este mai mare. Pentru pacientele care nu mai doresc să nască, se aplică tratamentul standard care constă în anexectomie bilaterală, cu sau fără histerectomie totală. În cazul tumorilor ovariene borderline diagnosticate în stadii avansate cu implanturi invazive, tratamentul este similar celui al carcinoamelor ovariene invazive.

3. Chirurgia conservatoare este sigură la pacientele tinere tratate pentru tumorile ovariene borderline și apoi supravegheate cu atenție. În caz de recidivă a tumorii ovariene borderline pe ovarul rămas, o altă intervenție conservatoare (chistectomie) poate fi propusă pentru a păstra fertilitatea. Chiar și pentru pacientele cu stadiile II, III sau IV a tumorii ovariene borderline care își doresc să păstreze funcția reproductivă, poate fi indicată intervenția chirurgicală conservatoare.

4. Chimioterapia sau radioterapia adjuvantă postoperatorie nu reduc rata de recidive și nu ameliorează supraviețuirea atât în stadiile incipiente, cât și în cele avansate ale maladiei, cu mase tumorale reziduale sau cu implicarea ganglionilor limfatici. Astfel, efectele adverse ale chimioterapiei, radioterapiei și terapiei hormonale postoperatorii depășesc beneficiile și nu sunt recomandate pentru pacientele cu tumori ovariene borderline.

5. În cazul recidivei TOB, tratamentul standard este doar intervenția chirurgicală; în cazul recidivei cu carcinom invaziv, tratamentul include intervenția chirurgicală secundară și chimioterapie; doar recidiva, microinvazia stromală sau carcinomul intraepitelial sunt indicații pentru intervenția chirurgicală radicală de finalizare după tratamentul conservator.

BIBLIOGRAFIE

1. Brătilă E, Manta A, Strâmbu V, Iorga C, Comandașu D, Mehedințu C et al. Conduita terapeutică în tumorile borderline la femeia de vârstă fertilă. *Ginecologia*. 2016; (11): 56-60.
2. Carbonnel M, Layoun L, Poulain M, Tourne M, Murtada R, Grynberg M et al. Serous Borderline Ovarian Tumor Diagnosis, Management and Fertility Preservation in Young Women. *J Clin Med*. 2021; 10(18): 4233.
3. Gokcu M, Gungorduk K, Aşıcıoğlu O, Çetinkaya N, Güngör T, Pakay G et al. Borderline ovarian tumors: clinical characteristics, management, and outcomes - a multicenter study. *J Ovarian Res*. 2016; 9(1): 66.
4. Lecointre L, Bund V, Sangnier E, Ouldamer L, Bendifallah S, Koskas M et al. Status of Surgical Management of Borderline Ovarian Tumors in France: are Recommendations Being Followed? Multicentric French Study by the FRANCOGYN Group. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(12): 7616-7623.
5. Lee S, Choi M, Kwon B, Jung S, Park H, Joo W et al. Oncologic and obstetric outcome of conservative surgery for borderline ovarian tumors in women of reproductive age. *Obstet Gynecol Sci*. 2017; 60(3): 289-295.
6. Ozenne A, De Berti M, Body G, Carcopino X, Graesslin O, Kerbage Y et al. Risk Factors for Recurrence of Borderline Ovarian Tumours after Conservative Surgery and Impact on Fertility: A Multicentre Study by the Francogyn Group. *J Clin Med*. 2022; 11(13): 3645.
7. Sun Y, Xu J, Jia X. The Diagnosis, Treatment, Prognosis and Molecular Pathology of Borderline Ovarian Tumors: Current Status and Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020; 12:3651-3659.
8. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli F, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol*. 2006; 100(1): 185-191.
9. 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 Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol*. 2014; 25(7): 1320-1327.
10. Tsuboyama T, Sato K, Ota T, Fukui H, Onishi H, Nakamoto A et al. MRI of Borderline Epithelial Ovarian Tumors: Pathologic Correlation and Diagnostic Challenges. *Radiographics*. 2022; 42(7): 2095-2111.
11. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehoul J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 186: 26-33.
12. Verdecchia V, Romeo P, Arciuolo D, Moro F. Ultrasound, macroscopic and histological features of borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(2): 302-303.
13. Wetterwald L, Sarivalasis A, Liapi A, Mathevet P, Achtari C. Lymph Node Involvement In Recurrent Serous Borderline Ovarian Tumors: Current Evidence, Controversies, and a Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 890.
14. Yasmeen S, Hannan A, Sheikh F, Syed A, Siddiqui N. Borderline tumors of the ovary: A clinicopathological study. *Pak J Med Sci*. 2017; 33(2): 369-373.
15. Yoshida A, Tavares B, Sarian L, Andrade L, Derchain S. Clinical Features and Management of Women with Borderline Ovarian Tumors in a Single Center in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019; 41(3): 176-182.

ANEXE

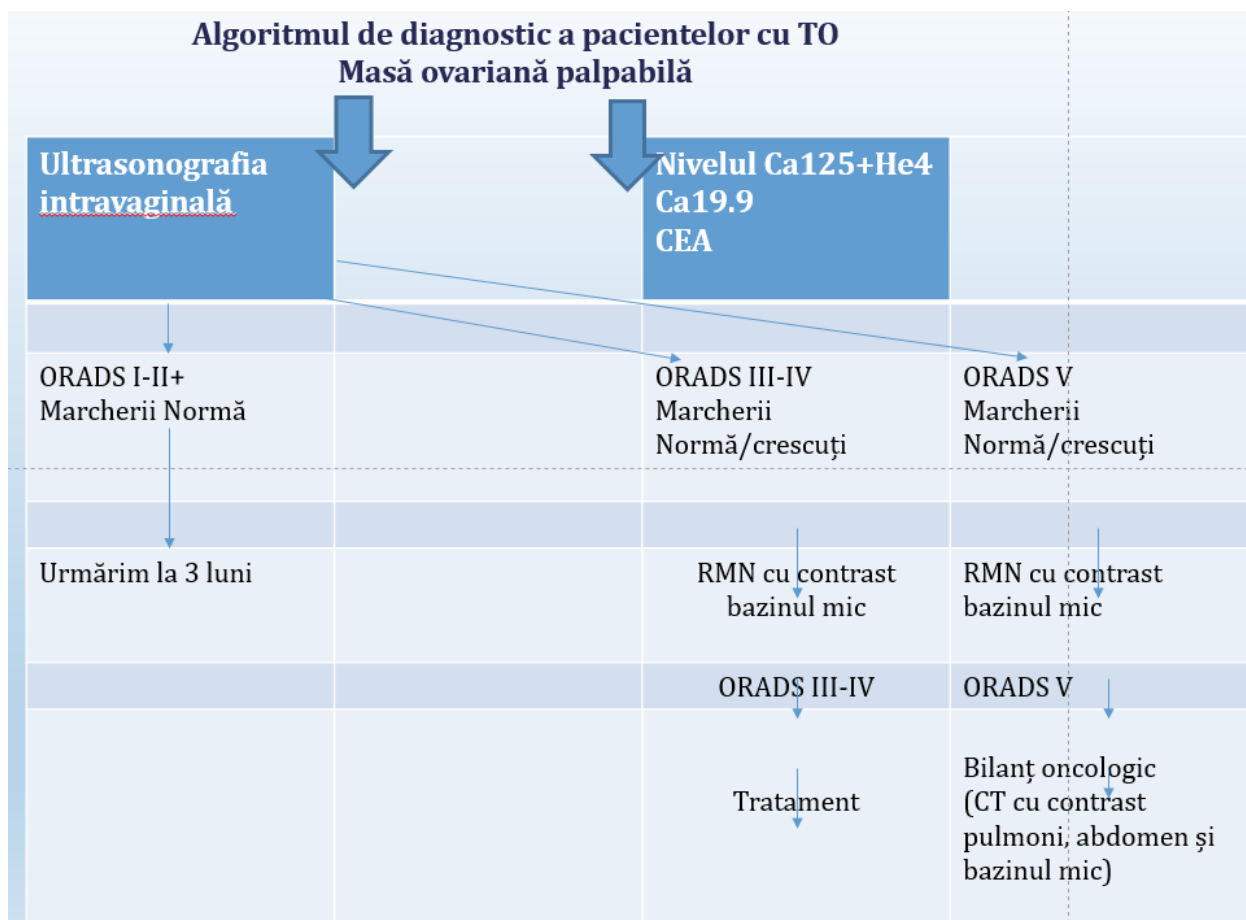


Figura 12. Algoritmul de diagnostic al pacientelor cu tumori ovariene.

Figura 13. Algoritmul de tratament a pacientelor cu TOB în vârstă de până la 35 de ani.

Figura 14. Algoritmul de tratament a pacienților cu TOB în vârstă de peste 35 de ani.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a d-nei Vîrlan Mariana, realizate la teza de doctor în științe medicale, cu tema: "Tumorile ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament", 321.20 - Oncologie și radioterapie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- **articole în reviste de categoria B**

1. Osadcii D., Rotaru T., Ghidirim N., **Vîrlan M.** Evaluarea citologică a adenocarcinomului depistat în frotiurile cervico-vaginale. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012; 1 (33): 62-64. ISSN 1857-0011.
2. Rotaru T., Gudima Al., Ghidirim N., Roșca S., Ungureanu S., Stratulat A., Osadcii D., **Vîrlan M.** Tratamentul combinat (chirurgical și chimioterapeutic) al pacientelor cu recidive și metastaze de cancer ovarian în bazinul mic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012; 1(33): 315-319. ISSN 1857-0011.
3. Roșca S., Gudima Al., Bulat I., Djuromschi G., Stratulat A., **Vîrlan M.**, Rotaru T., Casian N., Caisîn Z., Leșan V. Evoluția clinică și paraclinică a disgerminomului ovarian la vârsta reproductivă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; 3(48): 420-422. ISSN 1857-0011.
4. Sofroni D., Cucieru C., Martalog V., Halipli S., Eșanu N., Cucieru V., **Vîrlan M.**, Bucinschi V. Istoricul serviciului ginecologie oncologică în Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 4(68): pp. 47-50. ISSN 1857-0011.
5. Rotaru L., Rotaru T., **Vîrlan M.**, Ciobanu V., Bîlba Valeriu. Unele aspecte genetice și epigenetice implicate în cancerogeneză. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 4 (68): 83-88. ISSN 1857-0011.

- **articole în reviste de categoria C**

6. Rotaru T., **Vîrlan M.**, Ghidirim N. Aspectele clinice ale tumorilor ovariene cu celule granuloase. În: *Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011; 4: 170-174. ISSN 1857-1719.
7. Osadcii D., Rotaru T., **Vîrlan M.**, Ghidirim N., Ungureanu S. Carcinomul de ovar cu dimensiuni în limita ovarului normal. În: *Anale științifice*. 2012; 4(7): 154-157. ISSN 1857-1719.
8. Rotaru T., Manastârli L., Gudima Al., Ghidirim N., Roșca S., Rotaru L., **Vîrlan M.**, Osadcii D. Aprecierea rezultatelor tratamentului radioterapic al cancerului ovarian recidivant și metastatic în bazinul mic în caz de rezistență la preparatele chimioterapice. În: *Anale științifice*. 2012; 4(7): 143-148. ISSN 1857-1719.
9. **Vîrlan M.** Tratamentul chirurgical la pacientele cu vârsta reproductivă cu tumori ovariene borderline. În: *Revista științifico-practică INFO-MED*. 2017; 31 (1). ISSN 1810-3936

10. **Vîrlan M.**, Rotaru T., Guțu I. Actualități în tratamentul combinat (chirurgical și chimioterapic) ale tumorilor ovariene borderline. În: *Revista științifico-practică INFO-MED*. 2018; 1(31): 20-26. ISSN 1810-3936
 11. Rotaru T., Balan N., Rotaru L., Mereuță I., **Vîrlan M.**, Hristiniuc M. Actualități de diagnostic ale tumorilor ovariene benigne și maligne. În: *Revista științifico-practică INFO-MED*. 2018; 1(31): 30-43. ISSN 1810-3936
 12. Rotaru T., Balan N., Mereuță I., Rotaru L., **Vîrlan M.**, Rusu D. Particularități în tratamentul tumorilor ovariene benigne și maligne. În: *Revista științifico-practică INFO-MED*. 2018; 1(31): 57-67. ISSN 1810-3936
 13. Rotaru T., Gînju N., Mereuță I., Poclitari I., Rotaru L., **Vîrlan M.**, Șveț V., Balan N. Tumorile ovariene metastatice, diagnosticul clinic și paraclinic. În: *Revista științifico-practică INFO-MED*. 2018; 1(31): 67-73. ISSN 1810-3936
 14. Rotaru T., Cornea C., Balan N., Mereuță I., Rotaru L., **Vîrlan M.**, Gînju N. Unele aspecte de transformare tumorală a ovarelor păstrate după înlăturarea uterului. În: *Revista științifico-practică INFO-MED*. 2018; 1(31): 73-82. ISSN 1810-3936
- **Articole în reviste aflate în proces de acreditare:**
 15. Sofroni D., Cucieru C., **Vîrlan M.**, Șveț V., Martalog V., Ghidirim N., Rotaru T., Țîbîrnă A., Bacalîm L., Odobescu O., Șchiopu V., Popescu C. Managementul tumorilor maligne pe perioada pandemiei COVID – 19: sinteză narativă de literatură. În: *Moldovan Journal of Health Sciences /Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020; 24(2): 133-141. ISSN 2345-1467.
 - **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
 16. Осадчий Д., Ротару Т., **Вырлан М.**, Унгуряну С. Риск развития предраковых изменений у женщин репродуктивного возраста с осложненной формой эктопии в сочетании с ВПЧ. В: *Евразийский онкологический журнал*. 2012, pp 371. ISSN 2309-7485.
 17. **Vîrlan M.** Ovarian tumors at malignity limit, peculiarities of diagnostic and treatment. În: *MedEspera 2012. 4-th International medical Congress for Students and Young Doctors*, Chișinău: May 17-19, 2012, pp.148-149. ISBN 978-9975-57-030-5.
 18. **Вырлан М.**, Ротару Т. Pathogenic and clinic aspects of factors that affects the relapse of borderline ovarian tumor. В: *X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии*. Россия, Сочи. 23-25 апреля, 2018, pp. 330.
 19. **Vîrlan M.** Treatment characterization and management of borderline ovarian tumors. În: *MedEspera 2018. 5-th International medical Congress for students and Young Doctors*, Chișinău: May 3-5, 2018, pp. 82. ISBN 978-9975-56-160-0.
 20. **Vîrlan M.**, Rotaru T., Cucieru C., Sofroni D., Rosca S., Eșanu N. Actualități în etiopatogenia și diagnosticul clinic al tumorilor ovariene maligne. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău: 21-23 octombrie 2020, pp. 606.
 21. **Vîrlan M.** Surgical treatment of borderline ovarian tumors (case report). În: *Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era: The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova “New Horizons in Urology”*, Ed. 37. 2023. București. pp 195. Print: ISSN 1584-9244 ISSN-L 1584-9244 Online: ISSN 2558-815X.

22. **Vîrlan M.** Tumorile ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament. In: *CONFER 2023*, Iași. România: Vol.12, 22-25 noiembrie 2023, pp. 314-315. ISSN 2344-5270.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 23. **Vîrlan M.** Metodă de tratament al tumorilor ovariene borderline. Brevet de invenție MD 1456Z. BOPI, 2020.09.30.
 24. **Vîrlan M.** Metodă de tratament al tumorilor ovariene borderline. Certificat de inovator nr. 6278, 17.09.2024.
- **la forumuri științifice:**
 - **internaționale**
 25. **Vîrlan M.** Treatment characterization and management of borderline ovarian tumors. În: *MedEspera 2018. 5-th International medical Congress for students and Young Doctors*, Chișinău: May 3-5, 2018.
 26. **Vîrlan M.** Tumorile ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament. In: *CONFER 2023*, Iași. România: 22-25 noiembrie 2023.
 27. **Vîrlan M.** Tratamentul chirurgical conservativ al tumorilor ovariene borderline (caz clinic). In: *CONFER 2024*, Iași. România: 20-23 noiembrie 2024.
 - **naționale**
 28. **Vîrlan M.** Tratamentul chirurgical conservativ al pacientelor cu tumori ovariene borderline în perioada reproductivă. *Conferința anuală dedicată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova: 18 octombrie, 2018.
 29. **Vîrlan M.** Tumori ovariene borderline, actualități în diagnostic și tratament. *Ședința Comună a Societății Oncologilor, Asociației Medicilor Obstetricieni, Ginecologi, și Asociația de Colposcopie din RM*, Chișinău, Republica Moldova: 29 noiembrie 2019.
 30. **Vîrlan M.** Tratamentul contemporan al tumorilor ovariene borderline. *Congresul V al oncologilor din RM*, Chișinău, Republica Moldova: 8-9 octombrie 2020.
 31. **Vîrlan M.** Tumorilor ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament. *Conferința anuală dedicată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova: 16-18 octombrie, 2023.
 32. **Vîrlan M.** Tratamentul chirurgical conservativ al tumorilor ovariene borderline (caz clinic). *Conferința anuală dedicată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova: 16-18 octombrie, 2024.

VÎRLAN Mariana

**STUDIUL TUMORILE OVARIENE BORDERLINE, OPTIMIZAREA
METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

321.20 – ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 30.04.2025
Hârtie 80gr/m2. Tipar offset.
Coli de tipar: 1.92

Formatul hârtiei: 60x80 1/16
Tiraj: 75 ex.
Comanda nr. 11

Tipografia: ÎI „Covalciuc Maria”
Chișinău, Str. Vl. Korolenko 61/3
Tel.: (+373 68) 04 45 10