

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
SCOALA DOCTORALA DE MEDICINA

REZUMAT TEZEI DE DOCTORAT
ACTUALITĂȚI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN
CANCERUL OVARIAN

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC
Prof. Dr. Vasile Sârbu

STUDENT- DOCTORAND
Nițu Teodor Ștefan

CONSTANȚA

2018

CUPRINS

INTRODUCERE.....	4
PARTEA GENERALĂ.....	4
CAPITOLUL I	
ANATOMIA OVARELOR.....	4
1.1. DATE DE EMBRIOLOGIE.....	4
1.2. ANATOMIA CHIRURGICALĂ OVARELOR.....	4
1.3. HISTOLOGIA OVARELOR.....	4
1.4. FIZIOLOGIA OVARELOR.....	4
CAPITOLUL II	
2.1. EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI OVARIAN.....	4
2.2. ETIOPATOGENIA CANCERULUI OVARIAN.....	5
2.2. MORFOPATOLOGIA CANCERULUI OVARIAN.....	5
2.4 CĂILE DE DISEMINARE A CANCERULUI OVARIAN.....	5
CAPITOLUL III	
3.1. DIAGNOSTICUL CLINIC.....	7
3.2. DIAGNOSTICUL BIOLOGIC.....	9
3.2.1. DETERMINĂRI HEMATOLOGICE.....	9
3.2.2. DETERMINAREA MARKERILOR TUMORALI.....	9
3.2.3. SCORUL ROMA.....	10
3.3. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC.....	11
3.3.1. EXAMENE RADIOLOGICE.....	11
3.3.2. ECOGRAFIA.....	11
3.3.3. TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ.....	11
3.3.4. REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ.....	11
3.4. DIAGNOSTICUL CITOLOGIC ȘI MORFOPATOLOGIC.....	11
3.4.2. EXAMENUL HISTOPATOLOGIC INTRAOPERATOR.....	11
3.4.3. EXAMENUL HISTOPATOLOGIC LA PARAFINĂ.....	11
3.4.4. IMUNOHISTOCHIMIA.....	11
3.5. DIAGNOSTICUL STADIAL AL CANCERULUI OVARIAN.....	12
3.6. TRATAMENTUL ACTUAL AL CANCERULUI OVARIAN	

3.6.1. TRATAMENTUL PROFILACTIC.....	12
3.6.2. TRATAMENTUL CURATIV.....	12
3.6.2.1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL.....	12
3.6.2.2. CHIMIOTERAPIA.....	13
3.6.2.2.1. CHIMIOTERAPIA SISTEMICĂ.....	13
3.6.2.2.2. CHIMIOHIPERTERMIA INTRAPERITONEALĂ.....	13
3.6.2.3. RADIOTERAPIA.....	13
3.6.2.4. IMUNOTERAPIA.....	13
3.6.2.5. HORMONOTERAPIA.....	13
3.6.2.6. TERAPIA GENICĂ.....	13
3.7. PROGNOSTIC.....	13
CONTRIBUȚII PERSONALE.....	14
MOTIVAȚIE.....	14
OBIECTIVE.....	14
CAPITOLUL IV. MATERIAL ȘI METODĂ.....	14
CAPITOLUL V. REZULTATE.....	16
CAPITOLUL VI. DISCUȚII.....	16
CAPITOLUL VII. CONCLUZII.....	17
CAPITOLUL VIII. CAZUISTICĂ PERSONALĂ.....	19
BIBLIOGRAFIE	20
Anexa 1.....	30

INTRODUCERE

Cancerul de ovar este o afecțiune depistată tardiv, având o simptomatologie nespecifică, cu o evoluție naturală rapidă și reapariția frecventă a unei recidive după un tratament considerat radical.

Actualmente cancerul ovarian reprezintă a patra cauză de mortalitate prin cancer la femei.

De aceea, se încearcă găsirea unor noi metode pentru depistarea cât mai precoce a acestei neoplazii.

Cancerul ovarian afectează în cea mai mare măsură femeile tinere și de vârstă medie, dar poate să apară la orice vârstă, inclusiv la fete.

La naștere fiecare fetiță are un risc de 5-7% de a dezvolta în cursul vieții o tumoră ovariană și aproximativ 15% din acestea vor fi maligne.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I

În acest capitol sunt expuse informații despre embriologia, anatomia, histologia și fiziologia ovarelor

CAPITOLUL II

2.1. EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI OVARIAN

Cancerul ovarian este a cincea neoplazie feminină ca frecvență (20). Cindy Quinton Gladstone și colab. (Toronto, 1994) raportează cancerul ovarian ca a 5-a cauză de malignitate la femeie, după cancerul de sân, de colon, pulmonar și uterin și estimează incidența în Canada, în 1993, la cca. 2 100 cazuri noi pe an, aproximativ 4% din toate cazurile noi de cancer la femeie (21,22).

2.2. ETIOPATOGENIA CANCERULUI OVARIAN

2.2.1. FACTORII DE RISC IMPLICAȚI ÎN PROLIFERAREA TUMORILOR OVARIENE

2.2.1. 1.FACTORII GENETICI

Sindromul cancerului ereditar de sân și de ovar (hereditary breast-ovarian cancer syndrome - HBOC) are la origine o predispoziție genetică de a dezvolta malignitate și se caracterizează prin:

- existența într-o familie de mai multe cazuri de cancer ovarian, mamar, sau a ambelor forme;
- asocierea la aceeași persoană a ambelor forme de cancer ovarian și mamar;
- cancer mamar cu debut precoce.

Chiar dacă majoritatea cazurilor de cancer ovarian și mamar nu sunt mostenite, aproximativ 10% dintre cancerele de ovar și 3-5% dintre cancerele mamare sunt încadrate în sindromul cancerului ereditar de sân și de ovar. Mai multe studii efectuate au demonstrat că mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2 care interesează linia germinală sunt cauzale pentru majoritatea cancerelor ereditare de ovar și de sân (28,29).

2.2.1.2. FACTORII NON-GENETICI

2.2.1.2.1. FACTORI GENERALI

2.2.1.2.1.1. Vârstă. Majoritatea cancerelor ovariene (80%) sunt diagnosticate la femeile cu vârsta peste 50 de ani, aflate în postmenopauza. Incidența maximă se înregistrează între 40 și 65 ani (23).

2.2.1.2.1.2. Rasă

Rasa albă este cea mai afectată de cancerul ovarian în timp ce rasa neagră are cea mai mică incidență raportată.

Neoplasmul ovarian este întâlnit într-o proporție mai mare la rasa caucaziană(albă) și în special la evreicele Ashkenazi. Narod și colaboratorii, la fel ca alți autori, au raportat că la 40% din femeile evreice Ashkenazi a fost găsită mutația BRCA1 sau BRCA2. Astăzi în practica medicală li se fac acestor femei teste genetice (16,22).

2.2.1.2.1.3. Situația socio-economică

De asemenea, rezidența în centre urbane industrializate este asociată cu o mai mare posibilitate de a dezvolta neoplasm ovarian (16,22).

2.2.1.2.2. FACTORI REPRODUCTIVI

Femeile multipare au un risc mai redus decât cele cu un număr mai mic de sarcini, care, la rândul lor, au un risc mai redus decât nuliparele. De asemenea, menarha precoce și menopauza tardivă par să contribuie la creșterea riscului de cancer ovarian. Cancerul ovarian se dezvoltă mai rar la femeile care au avut, de-a lungul vieții lor, mai puține ovulații. În special, la femeile care au fost însărcinate, riscul de cancer ovarian este de aproape două ori mai mic decât la femeile care nu au fost niciodată gravide. Riscul dezvoltării cancerului ovarian este mai mic la femeile care au avut mai multe sarcini și care au alăptat.

2.2.1.2.3. HORMONI EXOGENI

2.2.1.2.3.1. Contraceptive orale

Cercetările moderne au demonstrat că utilizarea contraceptivelor orale la femeile tinere reduce riscul de cancer ovarian.

2.2.1.2.3.2. Terapia hormonală de substituție

Medicamentele cu hormoni sexuali feminini administrate femeilor aflate în menopauză pot crește riscul dezvoltării cancerului ovarian, indiferent de durata tratamentului, de doză sau de tipul componentelor hormonale ale medicamentelor utilizate.

2.2.1.2.3.3. Medicația fertilizantă

Pacientele care au primit medicație fertilizantă sunt mai susceptibile de a dezvolta un cancer de ovar.

2.2.1.2.4. FACTORI DE MEDIU

2.2.1.2.4.1. Factori legați de stilul de viață

2.2.2.4.1.1. Dieta. Unele studii sugerează că o dietă bogată în lactoză ar putea crește riscul apariției unui cancer de ovar (38,39).

2.2.1.2.4.1.2. Consumul de alcool este asociat unui risc crescut de neoplasm ovarian (40).

2.2.1.2.4.1.3. Fumatul crește riscul de cancer ovarian (40).

2.2.1.2.4.1.4. Activitatea fizică. Stilul de viață activ și fără comportamente de risc nu va preveni cancerul în sine, ci va stimula organismul să lupte împotriva eventualelor modificări ce apar. Celulele competente ale sistemului imunitar au capacitatea de a supraveghea și a distruge celulele care încep să se divida anarhic, care încep să își modifice caracteristicile functionale (38,39,40).

2.2.1.2.4.2. Expunerea ocupațională

Expunerea la azbest crește riscul de apariție a cancerului de ovar (41)

2.2.1.2.4.3. Contaminanții din mediu

Expunerea cronică la talc (aplicații perineale) se asociază cu un procent mai mare de neoplasm ovarian (40).

2.2.1.2.5. FACTORI ANTROPOMETRICI

2.2.1.2.5.1. Indicele de masă corporală

Studiile care susțin obezitatea ca factor de risc în neoplasmul de ovar sugerează că se produce stimularea androgenică excesivă a celulelor epiteliale ovariene. Obezitatea, care caracterizează 80% din persoanele cu diabet zaharat tip 2, determină creșterea ratei de progresie a cancerului după tratamentul inițial (17,19).

2.2.1.2.5.2. Înălțimea

Nu am găsit studii care să coreleze înălțimea cu un risc ridicat de cancer ovarian.

2.2.1.2.6. CHIRURGIA GINECOLOGICĂ. Anumite intervenții chirurgicale ginecologice se pot constitui în factori protectori împotriva neoplasmului ovarian: ovariectomia profilactică, histerectomia, ligatura tubară.

2.2.1.2.7. ALȚI FACTORI

2.2.1.2.7.1. Endometrioza. Unii autori consideră endometrioza ca fiind un factor care crește riscul de cancer ovarian (42,43,44).

2.2.1.2.7.2. Sindromul de ovar polichistic poate fi un factor de risc prin secreția crescută de hormoni androgeni care caracterizează această afecțiune (42,43,44);

2.2.1.2.7.3. Afecțiuni inflamatorii pelvine ca și medicamentele antiinflamatorii pot constitui riscuri pentru dezvoltarea unui cancer ovarian (42,43,44,45).

2.2.1.2.7.4. Consumul de ceai verde este citat a fi un factor protector față de neoplasmul ovarian (40,46).

2.2.2. TEORII PATOGENETICE

1. Factori de creștere ai celulelor epiteliale ovariene (teoria ovulației neîntrerupte)

Mai multe studii au arătat că frecvența ovulației este asociată cu creșterea riscului pentru dezvoltarea cancerului ovarian.

1. Factori hormonal (teoria hormonală)

Observațiile conform cărora cancerul ovarian este o boală mai frecventă în perioada ce urmează climaxului și este asociată cu nuliparitatea au determinat formularea ipotezei implicării hormonilor în apariția bolii. Astfel, hormonii steroizi, hormonii peptidici și factorii de creștere peptidici au potențialul de a influența creșterea normală sau neoplazia celulelor epitelului de suprafață ovarian.

3. Oncogenele

În cancerul de ovar a fost relatată exprimarea aberantă a unor oncogene: ras, myc, fms, HER-2/neu, jun, myb

4. Antioncogenele

O altă leziune genetică implicată în geneza și dezvoltarea cancerului ovarian este pierderea funcției normale a genei p53. Această genă, localizată pe cromozomul 17p, este o genă cu rol de supresie tumorală.

5. Anomaliile cromozomiale

În cancerul ovarian cei mai lezați cromozomi au fost 1 și 11 (explică agresivitatea biologică deosebită a acestor cancere), ulterior 13 și 17 cromozomii 3 și 7 (50,51).

2.3. MORFOLOGIA CANCERULUI DE OVAR

În creasta urogenitală primitivă, dezvoltarea ovarului (care constă din: epiteliu de suprafață, celule germinale și celule de suport) se găsește în strânsă legătură cu structurile primordiale mülleriene, mezonefrotice și adrenale, ceea ce conferă tumorilor canceroase o origine complexă și un diagnostic histologic extrem de delicat.

2.3.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

I. Tumori epiteliale

Aceste tumori derivă din ductul müllerian sau din cel paramezonefrotic. Tumori maligne cu originea în suprafața epitelială a ovarului sunt cele mai frecvente 85-90%:

- chistadenocarcinomul seros 50%
- chistadenocarcinomul mucinos 15-20%
- endometroid 15-20%
- tumora ovariană cu celule clare (mezonefroid) 5%
- nediferențiate 10-15%

II. Tumori din celule germinale

Sunt derivate din celule germinale primordiale, fie direct (disgerminom), fie indirect prin diferențierea embrionică, antrenând una sau cele trei foițe embrionare (teratom) sau prin diferențierea extraembrionică (coriocarcinom, tumora sinusului endodermal). Formele maligne sunt rare, doar 3% din cancerele de ovar.

III. Tumori stromale gonadale mezenchimale specializate

Au o structură histologică complexă din celule epiteliale în plaje, în atmosferă de stromă fibroasă. Potențialul malign depinde de tipul celular.

CAPITOLUL III

STADIUL ACTUAL AL DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI CANCERULUI OVARIAN

3.1. DIAGNOSTICUL CLINIC

3.1.1. SIMPTOMATOLOGIE

Cancerul de ovar este descoperit adesea întâmplător și foarte frecvent în stadii avansate. Simptomele timpurii pentru cancerul ovarian sunt rar caracteristice, exceptând tumorile hormono-secretante. Simptomatologia nu este acută, specifică și frecvent debutează cu simptome datorate complicațiilor (metastaze în ficat, pulmon, ocluzie intestinală).

Cu unele excepții, tumorile maligne sunt în faza inițială asimptomatice sau cu o simptomatologie confuză, înșelătoare.

- 1) **Tulburările digestive:** dureri vagi, mai ales postprandiale, în abdomenul inferior, senzație de plenitudine, flatulență, tulburări dispeptice, constipație.
- 2) **Creșterea de volum a abdomenului:** este de obicei un semn tardiv, deși unele tumori benigne pot fi gigante și unele carcinoame abia palpabile. În general, creșterea rapidă a abdomenului prin tumoră sau ascită, la care se mai adaugă și tulburări de tranzit sugerează la o tumoră cunoscută posibilitatea malignizării.
- 3) **Tulburări de ciclu menstrual:** nu apar, cu excepția tumorilor hormono-secretante. Tulburările de ciclu menstrual pot fi generate de secreția de hormoni a stromei stimulată de vecinătatea tumorii. Alteori, metroragia poate fi determinată de o hiperplazie endometrială, de un adenocarcinom endometrial asociat sau de invazia tumorii în endometru. Pot apare dispareunie sau dismenoree.
- 4) **Tulburări urinare:** pot apărea prin compresiune sau prin invazia tumorală a vezicii, dar acestea sunt semne tardive.
- 5) **Slăbirea progresivă** până la emaciere. Se observă în stadiile avansate, în care este caracteristică topirea masei adipoase și a celei musculare, în contrast cu distensia impresionantă a abdomenului.
- 6) **Tromboflebita** uni sau bilaterală a membrilor inferioare. Reprezintă un factor de prognostic grav (4).

3.1.2. EXAMEN CLINIC

Examenul obiectiv general: identifică în stadii avansate tumora abdominală și ascita, eventual un revărsat pleural drept (Sd. Demon Meigs) și adenopatiile supraclaviculară și inghinală. Tromboflebita sau creșterea de volum unilaterală a unui membru inferior reprezintă un factor de prognostic grav.

Examinarea pelviană: cuprinde atât tactul vaginal cât și cel rectal.

3.1.3. ALTE EXAMINĂRI

3.1.3.1. LAPAROSCOPIA are valoare în cazul unor tumori mici și pentru obținerea de lavaj peritoneal pentru citologie. În cancerul ovarian cert este contraindicată deoarece favorizează diseminarea. Laparoscopia are valoare și în evaluarea unor tratamente chimioterapice. Biopsia unor chisturi ovariene încapsulate poate cauza trimiterea de celule tumorale în cavitatea peritoneală, de aceea trebuie evitate.

3.1.3.2. LAPAROTOMIA EXPLORATORIE rezolvă incertitudinile de diagnostic, permite inspectarea tumorii, prelevarea și examinarea extemporanee a leziunilor primare și a metastazelor, aprecierea extensiei tumorale, stadializarea corectă a cazului, precum și rezolvarea chirurgicală a tumorii și a unor metastaze. Laparotomiile second-look permit evaluarea dinamică a unei terapii și confirmă vindecarea sau progresiunea bolii.

3.1.3.3. PELVISCOPIA - metoda endoscopica necesara in tumorile de ovar (in special la femeile tinere). Ea este utila pentru depistarea precoce a cancerului ovarian, nefiind indicata in stadiile avansate. Este indicata in cazul tumorilor benigne, in tumorile border-line, la grupele de femei cu risc crescut sau la femeile tinere.

3.1.3.4. HISTEROSCOPIA aduce informatii despre cavitatea uterina, mai ales in cazul metroragiilor sau menoragiilor, din perioada adulta sau in postmenopauza. Biopsia prin histeroscopie si examenul histopatologic al fragmentelor pot transa diagnosticul.

3.1.3.5. CHIURETAJUL UTERIN are utilitate ca histeroscopia, insa este o manevra oarba. In absenta histeroscopiei este necesar in scop diagnostic si hemostatic.

3.1.3.6. CULDOCENTEZA

3.1.3.7. PUNCȚIA ECOGHIDATĂ se poate efectua în cadrul ecografiei cu sonda abdominală sau în cea cu sondă vaginală. Este preferabil să se puncționeze formațiunile pelvine cu diametrul mai mare de 5cm.

3.1.3.8. BIOPSIA. *Biopsia prin laparoscopie* sau punctia aspirativa a unei tumori ovariene intacte poate determina insamantarea de celule maligne in cavitatea peritoneala, iar aspiratia lichidului intrachistic si examenul citologic nu reprezinta o metoda de diagnostic in cancerul ovarian. Se poate sustine ca laparoscopia pozitiva (biopsie pozitiva) este relevanta, iar laparoscopia negativa necesita ulterior o laparatomie exploratorie.

3.2. DIAGNOSTICUL BIOLOGIC.....

3.2.1. DETERMINĂRI HEMATOLOGICE.....

Examenle de laborator de rutină nu au mare valoare . Se constată o creștere a **VSH**-ului și a **proteinei C reactive**.

3.2.2. DETERMINAREA MARKERILOR TUMORALI

3.2.2.1. Trofoblastici

- **fosfataza alcalină placentară umană (PAP)** - apare în ser la valori mari în cazul cancerului ovarian, dar și în alte tipuri de cancer.
- **gonadotropina ovariană umană (HCG)** este prezentă în carcinomul celulelor embrionare (coriocarcinom, disgerminom).
- **lactogenul placentar mamă (HPL)** este un hormon polipeptid prezent în coriocarcinom.
- **β globulina specifică de sarcină (SPI)**
- **TPA (antigenul polipeptidic tisular)** este o polipeptida cu proprietăți antigenice specifice produs în placenta umană, în tumorile maligne umane și în fluidele pacienților cu cancer. Este folosit ca marker tumoral mai ales pentru monitorizarea evoluției pacienților cu cancer mamă sau ovarian în cursul terapiei (58).

3.2.2.2. Embrionici

- **antigenul carcinoembrionar (CEA)** este o glicoproteină care se găsește în serul bolnavilor cu cancer ovarian și crește cu stadiul bolii. CEA a fost găsit în serul pacienților cu cancer de ovar stadiul III-IV în proporție de 60-80%, cu o frecvență mai mare în tipurile de carcinom mucinos (Di Saia). De asemenea poate să aibă valori crescute atât în cancerul colonic, cât și în cel gastric.
- **prealbumina embrionică**
- **antigenul oncofetal**
- **α fetoproteina (AFP)** a fost folosită cu oarecare succes în monitorizarea tratamentului și urmărirea pacienților. AFP este crescut în teratocarcinomul de ovar și în tumora de sinus endodermal (58).

3.2.2.3. Enzimatici

- **urokinaza**
- **glicoziltransferaza**
- **glicozidazele**

3.2.2.4. Antigenii ovarieni

Aceștia se află fie pe suprafața membranei celulare, fie în interiorul celulei tumorale, fie în fluidele organismului (11,15).

Markerii tumorali antigenici utilizați în cancerul de ovar sunt:

- **ovarian cancer antigen (OCA-A)**
- **OCA-1 (ovarianchistadenocarcinoma asociat)**
- **ovarian cancer 1 (OVC-1)**
- **ovarian cancer 2 (OVC-2)**
- **CA 19-9, CA 15-3, TAG 72, CA 54/61, NB/70 K**
- **CA 125**

3.2.3. SCORUL ROMA (RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM)

Femei premenopauza:

Scor ROMA $\geq 11.4\%$ = risc crescut de a depista cancer ovarian epitelial

Scor ROMA $< 11.4\%$ = risc scazut de a depista cancer ovarian epitelial

Femei postmenopauza:

Scor ROMA $\geq 29.9\%$ = risc crescut de a depista cancer ovarian epitelial

Scor ROMA $< 29.9\%$ = risc scazut de a depista cancer ovarian epitelial

3.2. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC

3.3.1. EXAMENE RADIOLOGICE

3.3.1.1. Radiografia abdominală simplă: calcificări în fibroame, teratoame benigne; poate da indicații asupra ascitei sau ocluziei intestinale asociate; imagini opace în disgerminom.

3.3.1.2. Radiografia pulmonară: arată prezența pleureziei sau a metastazelor pulmonare.

3.3.1.3. Examenul baritat, ca și cistoscopia și pielografia ajută la stabilirea existenței unor compresii externe sau a invaziei tumorale.

3.3.1.4. Limfangiografia a fost propusă pentru detectarea invaziei ganglionare. Sensibilitatea metodei este însă prea scăzută pentru a putea fi folosită în planul terapeutic.

3.3.2. ECHOGRAFIA

Ecografia Doppler transvaginală este utilizată ca prima metodă în evaluarea inițială a maselor anexiale. Are o sensibilitate de 86% și o specificitate de 91%. Ea a fost intensiv testată în studii de screening, având caracteristici de performanță bună, deși este riscant să fie extrapolate de la populația de screening la populația simptomatică. Ecografia transvaginală este superioară ecografiei abdominale pentru detalii de structură și mărime a ovarelor.

3.3.3. TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Tomografia computerizată este utilizată în evaluarea preoperatorie sau în supravegherea ulterioară, cu sensibilitate de 90% și specificitate de 75%.

3.3.4. REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Examinarea RMN a pelvisului poate oferi informații despre relația tumorii cu organele vecine și despre natura unei mase ovariene, mai ales dacă ecografia nu a putut evidenția aspectul benign sau malign al tumorii. Este utilă în stabilirea stadiului de boală și mai ales în urmărirea evoluției bolii postoperator și postchimioterapie.

3.4. DIAGNOSTICUL CITOLOGIC SI MORFOPATOLOGIC

Examinarea histopatologică a țesutului biopsiat sau din rezecții reprezintă piatra de temelie a diagnosticului oncologic.

Examinarea microscopică a țesutului tumoral stabilește tipul histologic și gradul de diferențiere a tumorii.

3.5.DIAGNOSTICUL STADIAL AL CANCERULUI DE OVAR

Stadializarea este în mod obișnuit stabilită clinic prin examene preoperatorii, dar în ultimă instanță este stabilită postoperator.

Stadializarea internațională pentru cancerul de ovar este stabilită de FIGO în 1995 împreună cu stadializarea TNM.

3.6.TRATAMENTUL ACTUAL AL CANCERULUI DE OVAR

3.6.1. TRATAMENTUL PROFILACTIC

După anumiți autori profilaxia cancerului ovarian este iluzorie. După alții, accesul la informație, educația sanitară, consultul genital periodic în tandem cu ecografia, contracepția hormonală reală ar reprezenta factori siguri de profilaxie și totodată o posibilitate reală de selecționare a grupelor de mare risc.

3.6.2. TRATAMENTUL CURATIV

Este complex, de aceea necesită colaborare între mai multe specialități (chirurg, oncolog, radioterapeut, anestezist-reanimator). Tratamentul se stabilește în funcție de în funcție de stadialitatea clinică, gradul de malignitate, extensia extraovariană, tipul histologic și poate asocia:

- chirurgia,
- chimioterapie,
- radioterapie,
- hormonoterapie,
- imunoterapie,
- terapia genetică,
- alte tipuri de tratament complementare sau adjuvante.

3.6.2.1.TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical rămâne, după Dargent D. (1992), Di Saia J. Ph. (1990), MacKay T. H. (1998), Chiricuta I. (1981), mijlocul tehnic fundamental în tratamentul cancerului de ovar.

Tratamentul chirurgical depinde de stadializarea preterapeutică TNM/ FIGO.

a) Pentru stadiile I și II în țările dezvoltate *calea de abord* este tot mai frecvent prin pelviscopie operatorie/celiochirurgie/laparoscopie operatorie.

În stadiul IA sunt autori care indică doar *anexectomia unilaterală*, dar în funcție de anumite condiții (86).

Chimioterapia adjuvantă nu este în toate cazurile necesară. Laparotomia “second-look” se poate practica la 6 luni tot *per-pelviscopic* și se adresează bolnavelor care în aparență au răspuns complet la chimioterapie sau doar la tratamentul chirurgical

b) Pentru stadiile III și IV problemele tehnice sunt cu atât mai complexe cu cât este vorba de intervenții ultraradicale (la histerectomie + anexectomie bilaterală + omentectomie se mai adaugă exerezele largi locoregionale și viscerale) de unde necesitatea studierii *raportului riscuri/beneficii*.

3.6.2.2.CHIMIOTERAPIA

Face apel la o asociere de droguri individual active asupra cancerului ovar: agenții alkilanți, antimetaboliți, antibiotice, compuși organo-metalici, derivați din plante(alcaloizi).

Aceste droguri pot fi administrate pe cale sistemică sau pe cale intraperitoneală.

CONTRIBUȚII PERSONALE

MOTIVAȚIE

Prin tema lucrării, „Actualități diagnostice și terapeutice în cancerul ovarian”, mi-am propus o abordare multidisciplinară asupra acestei probleme de maximă actualitate cu selectarea cailor optime de diagnostic și tratament, care reprezintă și o mare provocare clinică și chirurgicală.

Pornind de la dorința și necesitatea de a identifica o posibilă rezolvare a problemelor ridicate de aspectul complex al ovarului tumoral, a cărui incidență este crescută în perioada reproductivă și postmenopauzală, am considerat necesară aprofundarea interrelației clinico-terapeutice și a aspectelor fiziologice, fiziopatologice, histopatologice și imunohistochimice prin realizarea lucrării de față. Complexitatea și importanța deosebită a problematicii analizate m-au dirijat în intenția de a realiza un studiu detaliat în această direcție, deoarece supraevaluarea diagnostică este frecventă, iar impactul încadrării nosologice ca și interrelația cu calitatea vieții femeii (statusul postchirurgical și pierderea potențialului reproductiv) reprezintă un concept major ce trebuie luat în seamă. Scopul urmărit a fost acela de a preciza corelarea diagnosticului precoce al cancerului ovarian, postoperator, în funcție de aspectul morfologic și histopatologic, dar și preoperator cu scorurile de malignitate prin utilizarea unor markeri tumorali cu specificitate și sensibilitate înaltă.

OBIECTIVE

Studiul prezent și-a propus următoarele obiective:

1. Evaluarea și evidențierea din punct de vedere epidemiologic a patologiei tumorale ovariene în Dobrogea, regiune caracterizată printr-o poziție geografică particulară și prin heterogenitatea etnică a populației.
2. Analiza prospectiv-observațională a cazurilor de cancer ovarian operate în Clinica Chirurgie și Clinica Obstetrică Ginecologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța în perioada 2011-2015 cu scopul de a face o corelație între factorii de pronostic și supraviețuire.analiza.

3. Cercetarea unei corelații între parametrii clinici și paraclinici și malignitatea unei formațiuni tumorale ovariene
4. Impactul tehnologiilor imagistice moderne CT și RMN asupra acurateței diagnosticului de cancer ovarian
5. Corelarea valorilor markerilor tumorali cu aspectul histopatologic al leziunii ovariene.
6. Elaborarea unui algoritm de diagnostic și management al tumorilor ovariene folosind mijloace moderne de investigație în scopul creșterii depistării cancerului ovarian. Predictibilitatea ca o tumora ovariană să fie malignă reprezintă cheia Impactul tehnologiilor imagistice moderne CT și RMN asupra acurateței diagnosticului de cancer ovarian
7. Corelarea valorilor markerilor tumorali cu aspectul histopatologic al leziunii ovariene.
8. Elaborarea unui algoritm de diagnostic și management al tumorilor ovariene folosind mijloace moderne de investigație în scopul creșterii depistării cancerului ovarian. Predictibilitatea ca o tumora ovariană să fie malignă reprezintă cheia de boltă a acestei patologii, deoarece terapiile unei tumori benigne diferă fundamental de cele ale unei tumori maligne, precum și prognosticul.
9. Elaborarea unui chestionar/protocol pentru evaluarea factorilor care influențează riscul de apariție a cancerului ovarian.

CAPITOLUL IV. MATERIAL ȘI METODĂ

În studiul pe care l-am realizat referitor la cancerul ovarian am pornit de la un aprofundat studiu teoretic, bazat pe bibliografia românească și străină, în care am consultat manualele și revistele de specialitate care privesc acest subiect.

Studiul este prospectiv și s-a desfășurat pe o **perioadă de 5 ani (1.01.2011-31.12.2015)**, în cadrul Clinicii Chirurgie și Clinicii Obstetrică Ginecologie din Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța.

Lotul de studiu a fost format din 985 de paciente prezentând cel puțin o formațiune tumorală pelvină aparținând sferei genitale, care au fost operate în Clinica Chirurgie și în Clinica Obstetrică-Ginecologie din Spitalul Clinic Județean Constanța și provenind din mai multe surse: paciente trimiși din ambulatoriul de specialitate (de remarcat excelenta cooperare cu specialiștii ginecologi din județul Constanța în urma exprimării dorinței de colaborare în vederea realizării acestui studiu); paciente trimise de către medici de familie (atât din urban cât și din rural) și echografiști în urma unei scrisori colegiale în care se recomandă o evaluare ecografică mai atentă a pelvisului și selectarea posibilelor cazuri de formațiuni tumorale ovariene; paciente prezentate din proprie inițiativă în clinică sau în serviciul de urgență.

Criteriul de selecție a pacientelor a fost reprezentat de prezența la examenul clinic/ecografic a cel puțin unei formațiuni tumorale pelvine genitale.

Colectarea datelor:

Pentru o mai bună centralizare a datelor, am întocmit o **fișă personală** de urmărire pentru fiecare dintre pacientele intrate în studiu, în care am notat parametrii considerați importanți în desfășurarea studiului (ANEXA 1).

Fiecare caz a intrat în studiu o singură dată (la evaluarea inițială), rezultatele evaluărilor ulterioare fiind descrise la capitolul „urmărire”.

Vârsta: în funcție de vârsta pacientelor în momentul luării în evidență, acestea au fost repartizate în trei grupe de vârstă: sub 30 de ani, între 30 și 60 de ani, peste 60 de ani.

Am calculat vârsta medie a diverselor subgrupuri de studiu care au rezultat în urma analizării unui anumit parametru.

Domiciliul: am notat județul și localitatea de domiciliu, cu menționarea categoriei administrative a acesteia (urban/rural).

Prezența **antecedentelor heredo-colaterale** de patologie ovariană și mamară a fost considerată importantă în ansamblul studiului având în vedere posibilitatea agregării familiale a cazurilor de cancer ovarian.

Am notat prezența **antecedentelor personale fiziologice și patologice**, cu menționarea eventualei medicații anticoncepționale sau a celei de substituție hormonală.

Prin **examenul clinic genital** am apreciat prezența unei formațiuni ovariene, mobilitatea, sensibilitatea, consistența, adenopatiei locoregionale. Totodată, am notat prezența semnelor date de organele din vecinătate (disurie, hematurie, constipație, rectoragii) și a fenomenelor compresive. În unele cazuri, pacientele au fost evaluate și prin cistoscopie și colonoscopie.

Dozarea markerilor tumorali s-a făcut în scopul monitorizării pacientelor operate pentru neoplasm ovarian sau în scop de diagnostic diferențial. În funcție de tipul histopatologic al neoplasmului au fost dozate: CEA, CA19-9, CA 15-3, CA 125 și scorul ROMA.

Examenul echografic a fost efectuat la toți pacientele incluse în studiu, utilizând un echograf marca LOGIQ 500 dotat cu un transductor cu frecvență variabilă între 7,5-10MHz. Examinarea echografică a fost efectuată atât la intrarea în studiu a fiecărei paciente, cât și ulterior, cu ocazia examinărilor periodice, la pacientele reevaluate.

Tomografia computerizată(TC) și examinarea prin rezonanță magnetică(IRM) a fost efectuată în scop diagnostic preoperator la toate pacientele și în scop de reevaluare postoperatorie la unii pacienți cu recidive neoplazice.

Examenul histopatologic intraoperator și cel la parafină a fost efectuat la întregul lot studiat

Imunohistochimia a fost folosită pentru diferențierea anumitor modificări celulare benigne de atipiiile neoplazice sau pentru precizarea unei linii celulare în cadrul aceluiași tip de neoplasm.

Decizia terapeutică a fost luată în funcție de datele obținute la examenul clinic și de rezultatele examinărilor clinico-paraclinice. Trebuie să menționez că în unele cazuri decizia a fost luată și ținând seama de dorința pacientelor.

Pacientele au fost **urmărite** periodic, numărul de reevaluări depinzând de anul intrării în studiu; astfel, cele mai multe reevaluări au fost la pacientele luate în evidență în anul 2011. Cu ocazia reevaluărilor, tratamentul unora dintre paciente a fost reconsiderat. De menționat că o parte din paciente s-au pierdut din observație pe parcursul perioadei de urmărire. Am considerat necesară și studierea caracteristicilor lotului de paciente pierdute din studiu (vârstă, domiciliu, etnie) pentru a vedea dacă există diferențe în ceea ce privește complianța la tratament în funcție de aceste caracteristici.

Toate aceste date au fost introduse într-un tabel de lucru în programul Excel, sortate și filtrate după diferite criterii; am încercat compararea diverselor subgrupuri de date pentru a vedea

dacă există diferențe notabile. Am calculat semnificația statistică a unor diferențe observate de-a lungul studiului între diverși parametri.

Am elaborat un algoritm de diagnostic și un algoritm de tratament postoperator și urmărire a cazurilor operate care ia în calcul rezultatul examenului histopatologic la parafină, gradul de risc și statusul biologic postoperator.

Prelucrarea informațiilor a corespuns următoarelor etape:

- Culegerea materialului – pentru fiecare caz în parte s-a realizat o *fișă tip* (ANEXA 1).
- S-a procedat apoi la *valorificarea cantitativă și calitativă a datelor culese*.

Prezentarea informației în vederea analizei s-a realizat astfel:

- Datele au fost adunate în mod complex, pe baza mai multor caracteristici de grupare (datele prelucrate în fișe), având drept scop studiul corelativ al obiectului cercetării.

Efectuarea cercetării a prezentat următoarele **caracteristici**:

- *delimitarea în volum* a colectivității cercetate: un număr de 985 cazuri
- *delimitarea în spațiu*: persoane din județele Constanța și Tulcea.
- *criteriul de selecție* al indivizilor a fost reprezentat de prezența la examenul clinic/echografic a cel puțin unei formațiuni tumorale în loja anterioară a gâtului.
- cercetarea a fost *integrală*, studiindu-se întregul volum din colectivitatea cercetată.
- *delimitarea în timp*: cercetare pe perioada 2011-2015.

Prelucrarea matematică a datelor culese

Datele au fost sistematizate sub formă de *tabele* funcție de experiment (pe loturi).

Prezentarea datelor s-a realizat prin *reprezentări grafice de tip “coloană” și “sectoriale”* conform cerințelor științifice existente în domeniu.

CAPITOLUL V. REZULTATE

Cuprinde rezultatele cercetării noastre asupra neoplasmului ovarian. Aceste rezultate au fost expuse sub formă de tabele și grafice.

CAPITOLUL VI. DISCUȚII

În acest capitol am comparat rezultatele obținute în studiul nostru cu rezultatele altor studii din literatura de specialitate cu privire la aspectele epidemiologice ale cancerului ovarian, la factorii de risc și factorii de protecție pentru această maladie, la diagnosticul și tratamentul acesteia precum și la factorii care influențează supraviețuirea și prognosticul.

Am expus modul cum au fost monitorizate pacientele aflate în studiu.

Deoarece unul din scopurile acestei lucrări a fost acela de a elabora un program de depistare precoce a cancerului ovarian am efectuat și un studiu asupra a 840 de femei care au completat fiecare câte două chestionare: chestionarul OSCI și chestionarul pentru descoperirea

factorilor de risc pentru cancerul ovarian. După completarea chestionarului pentru factorii de risc s-a observat că un număr 263 de femei(31,30%) prezentau 3 sau mai mulți factori de risc.

În finalul acestui capitol am expus un algoritm de evaluare pentru prevenirea cancerului ovarian pe care l – am elaborat în urma acestei lucrări.

CAPITOLUL VII. CONCLUZII

1. Studiul nostru a relevat o incidență mai mică a cancerului ovarian față de incidența semnalată în Uniunea Europeană, probabil din cauza adresabilității mai scăzute a femeilor, pe fondul unei educații de calitate mai slabă coroborată cu nivelul mai scăzut al mijloacelor materiale. Am remarcat o creștere progresivă a numărului de pacienți de la an la an, explicabilă atât prin creșterea sensibilizării medicilor de alte specialități asupra problematicii tumorilor ovariene, cât și prin îmbunătățirea posibilităților tehnice de evaluare.
2. Riscul pentru cancerul ovarian este asociat în mod clar cu: vârsta peste 50 de ani, nuliparitatea, menarha precoce, menopauza tardivă, utilizarea medicației fertilizante și a substituției hormonale, indicele de masă corporală mai mare de 28. Neoplasmul ovarian a fost mai frecvent la femeile care proveneau din mediul urban față de cele care proveneau din mediul rural, la femeile fumătoare față de femeile nefumătoare și la femeile care aveau patologie ginecologică asociată față de femeile la care această patologie era inexistentă dar diferențele nu au fost semnificative statistic. Multiparitatea, alăptarea prelungită, menopauza precoce și utilizarea anticoncepționalelor au fost asociate cu un risc mai mic de cancer ovarian.
3. Antecedentele personale sau familiale de cancer de colon, cancer ovarian sau cancer de sân cresc suspiciunea de malignitate la pacientele care sunt investigate pentru o formațiune tumorală ovariană, genele BRCA-1 și BRCA-2 fiind cele implicate pe linie ereditară.
4. Simptomatologia cancerului ovarian așa cum reiese din lotul studiat este adesea zgomotoasă dar nespecifică. Denumirea clasică de silent killer nu se regăsește în acest context, ci mai degrabă denumirea de noisy killer poate fi atribuită acestei afecțiuni. În acest studiu numai 34,17% din paciente nu au avut nici un simptom, restul au avut o simptomatologie nespecifică care a fost raportată medicului de familie.
5. Simptomatologia nespecifică a neoplasmului ovarian face ca acesta să fie diagnosticat tardiv, uneori întâmplător, în cadrul diverselor specialități medicale sau chirurgicale. De aceea, recomandarea noastră colegială este de a nu exclude diagnosticul de tumoră ovariană în nici o specialitate.
6. Tușeul vaginal și palparea abdomenului s-au dovedit a fi cele mai bune manevre în cadrul examenului clinic pentru depistarea unei tumori ovariene, motiv pentru care recomandăm să fie făcute de către toți medicii care sunt în fața unei paciente cu simptomatologie abdominală sau pelvină.
7. Din analiza testărilor diferiților markeri tumorali ale căror valori se modifică în cancerul ovarian putem trage concluzia că în prezența unei mase pelvine evidențiată clinic sau ecografic este recomandat să se dozeze un pachet de markeri tumorali (CA 125, CEA, α Fetoproteina, CA 19–9, CA 15–3) și nu un singur marker (CA 125) deoarece CA are niveluri crescute în special în cancerele epiteliale iar masa pelvină

poate fi un cancer cu origine nonepitelială (7,17% în studiul nostru) care poate avea expresie în creșterea altor markeri (CEA, alfafetoproteina, CA19–9, CA 15–3).

8. Considerăm că în prezent scorul ROMA este cel mai util instrument util în încadrarea pacientelor diagnosticate clinic sau ecografic cu masă pelvină într-un grup cu risc scăzut sau crescut de depistare a cancerului epitelial ovarian la intervenția chirurgicală.
9. Fără a stabili corect etiologia formațiunii tumorale, este posibil ca sancțiunea chirurgicală să nu aducă beneficiile scontate în cazul în care aceasta nu este efectuată într-un centru calificat (examen extemporaneu, biopsii peritoneale, citologie, stadializare sau intervenție radicală).
10. Ultrasonografia este de preferat pentru investigarea patologiei ovariene. Ea poate fi completată prin alte metode imagistice (CT, RMN) și markeri tumorali (CA 125, scor ROMA) în cazurile suspecte pentru malignitate. Sensibilitatea și specificitatea ecografiei, dar mai ales avantajele metodei justifică aplicarea ei pe scară largă, chiar și într-un eventual program de screening. Ecografia transvaginală este considerată metoda de elecție pentru evaluarea formațiunilor tumorale ovariene deoarece poate realiza corelații ecomorfologice de beniginitate sau malignitate. Examenul CT și RMN sunt foarte folositoare în evidențierea metastazelor tumorale și în stabilirea stadiului preoperator al neoplasmului precum și în urmărirea răspunsului la tratament sau în depistarea recidivelor tumorale. Aceste investigații au un aport mic în descoperirea inițială a tumorilor ovariene, marea majoritate a acestor tumori fiind făcută de către examenele ecografice.
11. Considerăm că valoarea diagnostică a citologiei din lavajul peritoneal este scăzută.
12. În ceea ce privește punctia biopsie a unei mase anexiale, opinia noastră este că aceasta puncție poate servi doar la întârzierea diagnosticului și tratamentului cancerului ovarian. În schimb recomandăm ca, în cazul în care este prezentă o sugestie clinică de cancer ovarian, pacienta să fie supusă unei evaluări chirurgicale pentru diagnostic și stadializare. Suntem de părere că puncția aspirație cu ac fin, biopsia percutanată sau paracenteza diagnostică trebuie efectuate la pacientele cu carcinomatoză difuză sau ascită fără o masă ovariană evidentă și la pacientele care vor fi tratate cu chimioterapie neoadjuvantă.
13. Standardul de aur în diagnosticul cancerului ovarian rămâne examenul histopatologic la parafină completat cu studiul imunohistochimic.
14. Chirurgia joacă un rol esențial în toate stadiile cancerului ovarian când este aplicată ca secvență a terapiei multimodale, constituind primul timp (diagnostic/terapeutic) al programului de tratament, în oricare dintre variantele: radicală, conservatorie, citoreductivă de primă instanță, citoreductivă de interval, paliativă sau exclusiv exploratorie.
15. Chirurgia citoreductivă este un important factor de prognostic (diametrul maxim al bolii reziduale se corelează cu supraviețuirea fără boală și supraviețuirea generală).
16. Nu am observat rezultate mai bune la pacientele la care am practicat operația second look iar la cele cu reintervenții pentru exereză procentele în care s-a reușit exereza completă au fost infime (2 cazuri din cele 79 de reintervenții).
17. Corelând aspectul intraoperator observat la operațiile second look precum și la reintervenții cu rezultatele examenului histopatologic al tumorilor maligne ovariene am observat că adenocarcinomul seros a răspuns cel mai bine la tratamentul chirurgical combinat cu chimioterapie. Cel mai slab răspuns l-au avut tumorile germinale și adenocarcinomul nediferențiat.

18. Trei variabile prognostice se corelează cu supraviețuirea mai lungă după chirurgia citoreductivă pentru boala recidivată: statusul bun de performanță al pacientei, absența lichidului de ascită și citoreducția completă cu ocazia chirurgiei primare.
19. Am observat că în ciuda ratelor de răspuns crescute după chimioterapie numărul de paciente cu cancer ovariane ce obțin un răspuns complet terapeutic, demonstrat prin intervențiile „*second look*” negative a rămas scăzut (28,26%).
20. În Clinica Chirurgie a SCJU Constanța am avut posibilitatea de a administra citostatice intraperitoneal, motiv pentru care 17 dintre pacientele operate pentru cancer ovarian au beneficiat de această terapie. Chimiohipertermia intraperitoneală aplicată în clinica Chirurgie, cu ajutorul aparatului brevetat ANTIMETA, a dus la creșterea procentului de supraviețuire a pacientelor operate pentru neoplasm ovarian. 10 din cele 17 cazuri la care s-a aplicat aceasta terapie au supraviețuit la 3 ani (58,8%), dar cazuistica noastră este redusă și considerăm că ar trebui cercetată mult mai bine într-o cercetare ulterioară.
21. Factorii predictivi pentru evoluția nefavorabilă a CO sunt: vârsta >50 ani la diagnostic, statusul de performanță depreciat (ECOG $\geq$ 2), stadiul IC de boală (cu ruptura capsulei ovariane) sau mai avansat la diagnostic, volumul tumoral crescut înainte și după chirurgia de *debulking*, prezența aderențelor dense tumorale, prezența ascitei în cantitate mare, tipurile histologice cu celule clare / mucinoase, tumorile cu grad de diferențiere G3-4, mutațiile la nivelul genelor BRCA1, nivelul crescut de CA 125 (1,2,7).
22. Pacientele tratate pentru cancer ovarian trebuie monitorizate atent clinic și paraclinic.
23. Supraviețuirea la 5 ani în stadiile precoce este bună, dar 75-80% din paciente se prezintă cu stadii avansate de boală, cu o speranță de viață la 5 ani de numai 20%.
24. Cea mai bună supraviețuire s-a înregistrat la pacientele cu două din următoarele trei criterii: rezecție completă la prima intervenție chirurgicală, scor de performanță bun și absența ascitei.
25. Medicul de familie are un rol foarte important în depistarea precoce a cancerului ovarian deoarece poate stabili populația țintă pentru screening, poate evalua simptomatologia dispeptică persistentă și poate efectua ecografia abdomino-pelvină. O bună metodă de depistare precoce este completarea chestionarului anual de către femeile care se prezintă la medical de familie.
26. Combaterea cancerului de ovar și creșterea șanselor de supraviețuire nu se face decât prin măsuri de depistare precoce a grupelor de mare risc după vârsta de 30 ani (femei care în antecedentele heredo-colaterale prezintă cancer genital sau mamă pe linie maternă, femei fără sarcini, cu tumori benigne în antecedente, cu patologie endocrină sau cu alte neoplazii). La aceste grupe, examenul clinic anual, ecografia de înaltă rezoluție asociată cu doppler color și power doppler, puncția eco-ghidată, dozarea markerilor tumorali (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, oncogena BRCA-1), pelviscopia ar permite o decelare precoce, o scădere a morbidității și a mortalității prin cancerul de ovar.

CAPITOLUL VIII

Cuprinde câteva cazuri din cazuistica personală, cu imagini intraoperatorii și ale examenelor histopatologice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Papilian V.**, Anatomia Omului. Vol. II: Splanhnologia (editia a XII-a), Editura ALL, 2001; 287-295.
2. **Exarcu I.T.**, Fiziologia și fiziopatologia reproducerii umane, Editura Medicală 1977; 56-97.
3. **Ranga V., Exarcu I.T.**, Anatomia și fiziologia omului, Editura Medicală 1969; 561-612.
4. **Munteanu I.**, Tratat de Obstetrica volumul I, Editura Academiei Romane, editia a II-a, 2000; 14-20.
5. **Frank H. Netter**, Atlas de Anatomie Umana, Editura Callisto. Netter Editia 2005; 380 – 384.
6. **Radulescu C.**, Ginecologie Vol I, Editura Medicală 1988; 12-45;
7. **Williams P.L.**, Gray's Anatomy, Publisher: Churchill Livingstone; 38th Edition 1995; 646-698
8. **Berek J.S.**, Berek & Novak's Gynecology; Publisher: Lippinkott, Williams & Wilkins, 15th Edition, 2011; 68-116 .
9. **Sirbu P., Chiricuta I., Pandele A.**, Chirurgia ginecologică, Vol I, Editura Medicală 1981; 34-76.
10. **Angelescu N.**,Tratat de patologie chirurgicala, Vol. II Editura Medicală 2003; 3025-3037; 3099-3122.
11. **Ancar V., Ionescu C.**, Obstetrică și Ginecologie, Vol.I Editura Național 2008; 16-24; 231-262.
12. **Evans J.P., Florman H.M.**, The state of the union: the cell biology of fertilization. Nature Medicine. 2002- 8 Suppl S57-63.
13. **Edwards RG.**, Studies on human conception. Am J Obstet Gynecol. 1993 Nov 1;117(5):587–601. [PubMed]
14. **Croxatto HB, Díaz S, Fuentealba B, Croxatto HD, Carrillo D, Fabres C.**, Studies on the duration of egg transport in the human oviduct. I. The time interval between ovulation and egg recovery from the uterus in normal women. Fertil Steril. 1992 Jul;23(7):447–458. [PubMed]
15. **Edwards RG, Steptoe PC.**, Control of human ovulation, fertilization and implantation. Proc R Soc Med. 1974 September; 67(9): 932–936.
16. **Adami H.O., Hunter D., Trichopoulos D.**, Textbook of cancer epidemiology, Oxford University press, 2002
17. **Berek J.S., Hacker N.F.** Practical gynaecologic oncology.4Th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005
18. **Boyle P., Levin B.**, World Cancer report 2008. IARC Press, Lyon, France, 2008
19. **Chen T, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S, Meyer M, Brenner H**, Survival of ovarian cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, laterality, and stage, Eur J Cancer Prev, 2012.
20. **Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală:** Registrul Național de Cancer, MSP, București, 2003.
21. **Cindy Quinton Gladstone**, Screening for ovarian cancer, Toronoto 1994; 870-877
22. **National Cancer Institute of Canada:** Canadian Cancer Statistics 1993, Toronto, Canada, 1993:14.

23. **Suteu O.** Epidemiologia cancerului. In Nagy Viorica(ed) Principii de cancerologie generală. Curs pentru studenți. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hașeganu" Cluj-Napoca 2007; 1-24.
24. **Primic – Zakelj M.** Cancer Epidemiology. In Scrijvers D., Senn H.J., Mellstedt H., Zakotnk B.(eds). European Society of Medical Oncology Handbook of Cancer Prevention. Informa Healthcare 2008; 1 – 28.
25. **Miron L.** Epidemiologia cancerelor umane. In Miron L.(ed). Oncologia general. Ed. Egal, Bacău 2000; 16 – 26.
26. **Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M., Boyle P.** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2007; 581-592.
27. **Mioara Calipsoana Matei,** Teză de doctorat UMF Iași 2011
28. **ACOG Practice Bulletin.** Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Hereditary Breast and Ovarian Cancer, No.103, April 2009.
29. **Nancie Petrucelli, Mary B Daly, Julie O Bars Culver, Gerald L Feldman.** BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast/Ovarian Cancer. Gene Reviews, 2007. www.ncbi.nlm.nih.gov. ReferenceType: Internet Communication.
30. **BRCA1 Gene, BRCA2 Gene.** Gene cards. www.genecards.org. Reference Type: Internet Communication.
31. **Ewald IP, Ribeiro Izetti PL, Plamero EI, Cossio SL, Giuliani R, Ashton-Prolla P.** Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA 2: a literature review. In *Genetics and Molecular Biology*, 2009, 32, 3: 437-446.
32. . **OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).** Breast Cancer 1 Gene (BRCA1), Breast cancer 2 Gene (BRCA2). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Reference Type: Internet Communication.
33. **Lin HR, Ting NSY, Qin J, Lee WH.** M-Phase- specific phosphorylation of BRCA2 by Polo-like kinase 1 correlates with the dissociation of the BRCA2-P/CAF complex. In *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278,13: 35979-35978.
34. **Welcsh PL, King MC.** BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. In *Human Molecular genetics*, 2001, 10 (7): 705-713.
35. **Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC.** Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2003; 104(2):228-32.
36. **Risch HA.** Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(23):1774-86.
37. **Nagle C.M., Bain C.J., Green A.C., Webb P.M.** The influence of reproductive and hormonal factors on ovarian cancer survival. *Int.J. Gynecol. Cancer* 2008; 18(3): 407 – 413
38. **Wallin A., Orsini N., Wolk A.,** Red and processed meat consumption and risk of ovarian cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies, *Br J Cancer*, 2011, 104(7):1196-201.
39. **Chandran U., Bandera E.V., Williams-King M.G., Paddock L.E., Rodriguez-Rodriguez L., Lu S.E., Faulkner S., Pulick K., Olson S.H.,** Healthy eating index and ovarian cancer risk, *Epub*, 2011, 22(4):563-71.
40. **M, Hunt J., Wei M., Buys S., Gren L., Lee Y.C.,** Tobacco, alcohol, body mass index, physical activity, and the risk of head and neck cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cohort, *Head Neck*, 2012.

41. **Reid A., de Klerk N., Musk A.W.,** Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 20(7):1287-95.
42. **David C.** Actualități în diagnosticul și tratamentul maselor anexiale. Teză de doctorat. UMF Iași, 2008.
43. **Mok S.C., Kwong J., Welch W.R. et al.** Etiology and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Dis. Markers* 2007; 23: 367 – 376.
44. **Kajihara H., Yamada Y., Shigetomi H., Higashiura Y., Kobayashi H.,** The Dichotomy in the Histogenesis of Endometriosis-associated Ovarian Cancer: Clear Cell-type Versus Endometrioid-type Adenocarcinoma, *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31(4):304-12.
45. **Ness R.B., Cottreau C.** Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(17):1459-67.
46. **Braem M.G., Onland-Moret N.C., Schouten L.J., Tjønneland A., Hansen L., Dahm C.C., Overvad K.,** Coffee and tea consumption and the risk of ovarian cancer: a prospective cohort study and updated meta-analysis, *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(5):1172-81.
47. **Fleming J.S., Beaugie C.R., Haviv I., Chenevix – Trench G., Tan O.L.,** Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; 247(1 – 2): 4 – 21.
48. **Landen Jr. C.N., Birrer :J., Sood A.K.** Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 995 – 1005.
49. **Kurman R.J., Shih Ie. M.** Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Apr;27(2):151-60
50. **Hogg T., Friedlander M.,** Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(7): 1315 – 1327.
51. **Holschneider C.H., Berek J.S.,** Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin. Surg. Oncol.* 2009; 19: 3 – 10.
52. **Jazaeri A.A.,** Molecular profiles of hereditary epithelial ovarian cancers and their implications for the biology of disease. *Molec. Oncol.* 2009; 2: 10.1016/j.molonc.2009.01.001.
53. **UICC-TNM – World Health Organisation.** Classification of Malignant Tumors, Geneva 1973
54. **Kosary, Carol L.,** "Chapter 16: Cancers of the Ovary", in Ries, LAG; Young, JL; Keel, GE et al., *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, (2007) : National Cancer Institute, pp. 133–144.
55. **Xiu Y,** *Molecular and Cellular Mechanisms of Antibody Activity*, ISBN978 – 1 – 4614 – 7107 – 3(eBook), Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 159 – 162
56. **Goff B.A., Mandel L.S., Drescher C.W., et al. –** Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109(2): 221-227
57. **Bălăceanu Alice,** Rolul medicului de familie în screening-ul cancerului ovarian, *Practica Medicală – Vol. VI, Nr. 4(24)*, 2011

58. **Dobreanu Minodora**, Aspecte metabolice în proliferări maligne-markeri tumorali. *Biochimie Clinică - Implicații practice* 2006, 257-276.
59. **Henry, John Bernard**. Immunoassay and Related Techniques; Tumor markers. In *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 1998, 283-297.
60. **Lothar Thomas, Petra Stieber**, Tumor markers. Malignant diseases, In *Clinical Diagnostics-Use and Assessment of clinical Laboratory Results*. Th-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main germany, 1Ed, 1998,936-940.
61. **Scambia G., Benedetti Panici P., Baiocchi G., Perone L., Di Roberto P., Mancuso S.**Ca 15-3 serum levels in ovarian cancer *Oncology*, 1988; 45(3):263-7.
62. **Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al.** Proteins With Whey Acidic-Protein Motifs and Cancer. *Lancet Oncol*, 2006, 7(2):167-74.
63. **Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al.** The HE4 (WFDC2) Protein Is a Biomarker for Ovarian Carcinoma. *Cancer Res*, 2003, 63(13):3695-700.
64. Laboratory Corporation of America. Directory of Services and Interpretive Guide. Human Epididymis Protein 4. www.labcorp.com 2015. Ref Type: Internet Communication.
65. **Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al.** Human Endometrioid Ovarian Carcinomas. *Cancer Res*, 2005, 65(6):2162-9.
66. **Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al.** Serum HE4 Concentrations Differentiates Malignant Ovarian Tumours From Ovarian Endometriotic Cysts. *Br J Cancer*, 2009, 100(8):1315-9.
67. **Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al.** A Novel Multiple Marker Bioassay Utilizing HE4 and CA125 for the Prediction of Ovarian Cancer In Patients With a Pelvic Mass. In *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1):40-6.
68. **Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, et al.** Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol*. 2010.
69. **Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, et al.** HE4 and epithelial ovarian cancer: Comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. In *Clin Chim Acta*. 2011;412(15-16):1447-53. Epub 2011 Apr 30.
70. **Jinping Li, Sean C Dowdy, Tracy Tipton, Karl C Podratz, Wei-Guo Lu, Xing Xie, Shi-Wen Jiang.** HE4 as a Biomarker for Ovarian and Endometrial Cancer Management: HE4 Application for Endometrial Cancer. www.medscape.com.
71. **Laborator Synevo**. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2015. Ref Type: Catalog.
72. **Ferraro S, Schiumarini D, Panteghini M.** Human epididymis protein 4: factors of variation. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:171-7.
73. **Kappelmayer J, Antal-Szalmás P, Nagy B Jr.** Human epididymis protein 4 (HE4) in laboratory medicine and an algorithm in renal disorders. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:35-42.
74. **Brătilă Elvira ,Coroleucă C.B., Coroleucă C.A. , Comandașu Diana-Elena , Mehedințu Claudia , Bohîlțea Roxana, Cîrstoiu Monica, Mitran M. , Berceanu C. – Rolul examinării Doppler în evaluarea patologiei ovariene-** *Ginecologia Anul IV Nr.144/2016 pag.46-54)*

75. **Ameye L., Timmerman D., Valentin L., Paladini D., Zhang J., Van Holsbeke C., Lissoni A.A., Saveli L., Tesla A.C., Amant F., Van Huffel S., Bourne T.,** Clinically oriented three-step strategy to the assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:582-591.
76. **Timmerman D., Ameye L., Fischerova D., Epstein E., Melis G.B., Guerriero S., Van Holsbeke C., Saveli L., Fruscio R., Lissoni A.A., Tesla A.C., Veldman J., Vergote I., Van Huffel S., Bourne T., Valentin L.,** Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: 6939.
77. **Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C., Grudzinskas J.G.,** A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922-929.
78. **Timmerman D., Tesla A.C., Bourne T., Ferrazzzi E., Ameye L., Konstantinovic M.L., Van Calsler B., Collins W.P., Vergote I., Van Huffel S., Valentin L.,** International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International ovarian Tumor Analysis Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8794-8801.
79. **Kappelmayer J, Antal-Szalmás P, Nagy B Jr.** Human epididymis protein 4 (HE4) in laboratory medicine and an algorithm in renal disorders. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:35-42.
80. **Brătilă Elvira ,Coroleucă C.B., Coroleucă C.A. , Comandașu Diana-Elena , Mehedințu Claudia , Bohîlțea Roxana, Cîrstoiu Monica, Mitran M. , Berceanu C. –** Rolul examinării Doppler în evaluarea patologiei ovariene- *Ginecologia Anul IV Nr.144/2016 pag.46-54)*
81. **Ameye L., Timmerman D., Valentin L., Paladini D., Zhang J., Van Holsbeke C., Lissoni A.A., Saveli L., Tesla A.C., Amant F., Van Huffel S., Bourne T.,** Clinically oriented three-step strategy to the assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:582-591.
82. **Timmerman D., Ameye L., Fischerova D., Epstein E., Melis G.B., Guerriero S., Van Holsbeke C., Saveli L., Fruscio R., Lissoni A.A., Tesla A.C., Veldman J., Vergote I., Van Huffel S., Bourne T., Valentin L.,** Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: 6939.
83. **Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C., Grudzinskas J.G.,** A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922-929.
84. **Timmerman D., Tesla A.C., Bourne T., Ferrazzzi E., Ameye L., Konstantinovic M.L., Van Calsler B., Collins W.P., Vergote I., Van Huffel S., Valentin L.,** International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International ovarian Tumor Analysis Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8794-8801.
85. **Kurjack A., Fleischer A.C.,** Doppler Ultrasound in Gynecology. *Partenon Publishing Group, 1998, New York.*

86. **Joshi M., Ganesan K., Munshi H., Ganesan S., Lawande A.,** 2009. Ultrasound of adnexal masses. *Seminars in ultrasound, CT and MRI*, 29(2), pp 72-97.
87. **Timor- Trilsch I.E., Lerner J.P., Monteagudo A. et. al:** Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flowdirected Doppler measurements and a morphologic scoring sistem. *Am. J. Obstet Gynecol* 169-909-913,1993.
88. **Bhatt S., Dogra V.,** Doppler imagine of the uterus and anexae. *Ultrasound. Clin.* 1: 201-221, 2006.
89. **Shah D., Shah S., Parikh J., Bhatt C., Vaishnav K., Balla D., (2012).** Doppler Ultrasound: a good and reliable predictor of ovarian malignancy. *J. Obstet. Gynecol. India*, 63(3), pp.186-189.
90. **Funt SA, Hann L.E.** – Detection and characterization of adnexal masses. *Radiol Clin North Am.* 2002; 40(3): 591-608 15. Komatsu T., Konishi I., Madai M., et al. – Adnexal masses: transvaginal US and gadolinium-enhanced MR imaging assessment of intratumoral structure. *Radiology* 1996; 198(1): 109-115)
91. **Piver M.S.,** Ovarian Malignancies: Diagnostic and therapeutic advances. Churchill Livingstone, Edinborough, 1987. ISBN:0443033684, pp 245-297
92. **Dargent D.,** Principles and practice of gynecologic oncology. Lippincot Williams&Wilkins, 1992; 269-289; 381-463
93. **Dorval T.,** Cytokines and Cytokine Receptors. Physiology and Pathological Disorders. Taylor&Francis e-Library, 2005 ISBN 0-203-30513-2.
94. **Di SaiaJ.Ph., Creasman W.T.,** Clinical Gynecologic Oncology, 8th. Edition, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, c2012, ISBN 9780323074193
95. **Nygel Acheson, Luesley D.,** Gynaecological Oncology, MRCOG 1988, ISBN 978-1-906985-21-9
96. **Hoskins W.J.,, Carlos A. Perez, C. A., Young R.C., Barakat R., Markman M., Randall M.,**Gynecologic Oncology Lippincott Williams&Wilkins, 2005, ISBN 0-7817-4689-2.
97. **Gershenson DM.** Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71: 1581–1590.
98. **Rose P.G., Nerenstone S, Brady M.F. et al.** Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489–2497.
99. **Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.** Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43. 2. Bell J,
100. **Williams SD, Blessing JA, Hatch KHomesley HD.** Chemotherapy of advanced ovarian dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1950–1955. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv24-iv26, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp118
101. **Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ et al.** Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3919–3926.
102. **Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P et al.** Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1545–1551.
103. **Trimbos JB, Parmar M, Vergote I et al.** International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two

- parallel randomized phase III trials of adjuvant Cancerul ovarian 29 chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105–112.
104. **Markman M, Liu PY, Wilczynski S et al.** Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460–2465. 13. McGuire WP, Hoskins
 105. **McGuire WP, Hoskins WJ, Brady ME 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: 1–6.
 106. **Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al.** Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194–3200.
 107. **Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al.** The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629–634.
 108. **Vergote I, De Brabanter J, Fyles A et al.** Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.
 109. **Kavanagh JJ, Pecorelli S, Benedet JL et al.** Cancer of the ovary. In Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF (eds): *Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecological Cancers*, 3rd edition. International Federation of Gynecology and Obstetrics 2000; 95–121; http://www.figo.org/docs/staging_booklet.pdf.
 110. **Guppy A.E., Nathan P.D., Rustin G.J.S.** Epithelial ovarian cancer: a review of current management. *Clin. Oncol.* 2005; 17 : 399-411.
 111. **Roett M.A., Evans P.** – Ovarian cancer: An overview. *Am Fam Physician* 2009; 80(6):609- 616).
 112. **Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al.** BRCA Mutation frequency and pattern treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654–2663.
 113. **Varlas A., Bălăceanu A., Varlas V.** – Neoplasm ovarian stadium IV. Infecție urinară joasă. Gastrită hiperemică. *Infomedica* 2001, 11: 45-47 5.
 114. **Hamilton W., Peters T.J., Bankhead C., Sharp D.** – Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009; 339; b2719 doi:10.1136/bmj.b2719 6.
 115. **Dobreanu, Minodora.** Aspecte metabolice în proliferări maligne-markeri tumorali. În *Biochimie clinică-Implicații practice* 2006, 257-276.
 116. **Henry, John Bernard.** Immunoassay and Related Techniques; Tumor markers. In *Clinical Diagnosis and* **Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al.** The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629–634.

117. **Vergote I, De Brabanter J, Fyles A et al.** Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.
118. **Kavanagh JJ, Pecorelli S, Benedet JL et al.** Cancer of the ovary. In Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF (eds): *Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecological Cancers*, 3rd edition. International Federation of Gynecology and Obstetrics 2000; 95–121; http://www.figo.org/docs/staging_booklet.pdf.
119. **Guppy A.E., Nathan P.D., Rustin G.J.S.** Epithelial ovarian cancer: a review of current management. *Clin. Oncol.* 2005; 17 : 399-411.
120. **Roett M.A., Evans P.** – Ovarian cancer: An overview. *Am Fam Physician* 2009; 80(6):609- 616).
121. **Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al.** BRCA Mutation frequency and pattern treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654–2663.
122. **Varlas A., Bălăceanu A., Varlas V.** – Neoplasm ovarian stadium IV. Infecție urinară joasă. Gastrită hiperemică. *Infomedica* 2001, 11: 45-47 5.
123. **Hamilton W., Peters T.J., Bankhead C., Sharp D.** – Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009; 339; b2719 doi:10.1136/bmj.b2719 6.
124. **Dobreanu, Minodora.** Aspecte metabolice în proliferări maligne-markeri tumorali. În *Biochimie clinică-Implicații practice* 2006, 257-276.
125. **Henry, John Bernard.** Immunoassay and Related Techniques; Tumor markers. In *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 1998, 283-297.
126. **Laboratory Corporation of America.** Directory of Services and Interpretive Guide. www.labcorp.com 2010. Ref Type: Internet Communication.
127. **The National Academy of Clinical Biochemistry.** Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic (Laboratory Medicine Practice Guidelines), vol. 15, 2002: 17-18.
128. **Wallach Jaques.** Markeri tumorali. în interpretarea testelor de diagnostic, 2001, 88-1203.
129. **Parkinson CA, Hatcher HM, Ajithkumar TV.** Management of malignant ovarian germ cell tumors. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(8): 507–514.
130. **Hye-yon Cho and Min Sun Kyung:** Serum CA19-9 as a Predictor of Malignancy in Primary Ovarian Mucinous Tumors: A Matched Case-Control Study. e-mail rk.ro.myllah@leefsm published online 2014 Joule 30.doi:10.12659/MSM.890954
131. **Scambia G., Benedetti Panici P., Baiocchi G., Perone L., Di Roberto P., Mancuso S.** Ca 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology* 1988; 45(3): 263-7
132. **Colombo N., Peiretti M., Castiglione M.** – Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21(Supp5): V31-V36
133. **Clarke-Pearson D.L.** – Screening for ovarian cancer. *NEJM* 2009; 361:170-177
134. **Hamilton W.** – Cancer diagnosis in primary care. *Br J Gen Pract* 2010; 60(571): 121-128

135. **Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R., et al.** – Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of trial detected cancer: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) *Lancet Oncol* 2009;10:327-340
136. **Shimizu Y, Kamoi S, Amada S et al.** Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998; 82: 893–901.
137. **Bodurka DC, Deavers MT, Tian C et al.** Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012; 118: 3087–3094.
138. **Farias FR.** Gynecologic cancers. În: **Casciato DA**, ed. *Manual of clinical oncology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:238-265.
139. **Robin LH, Wittekind Ch.** Tumoriile genitale feminine. În: UICC. *TNM – Clasificarea tumorilor maligne*. 6th ed. New-York: Wiley-Liss, 2002 Versiune română, Editura Ministerului Sănătății 2005:165-170.
140. **Sonda Y, Springgs D.** Ovarian cancer. În: Chang AE, ed. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer, 2006:903- 927.
141. **DuBois A, Harter P.** The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(suppl.10):x235-x240.
142. **Karlan BY, Markman MA, Eifel PJ.** Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. În: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:1364-1398.
143. **Covens AL.** Critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000:269-274
144. **Vermorken JB.** Intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer: recognition at last. *Ann Oncol* 2006;17(suppl.10):x241-x246.
145. **Van der Burg ME, Van Lent M, Buyse M, et al.** The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecologic Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629.
146. **Stewart LA**, for the Advanced Ovarian Cancer Trialists Group (AOCTG). Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomized clinical trials. *BMJ* 1991;303:884.
147. **Harper P.** Where are we now in ovarian cancer? În: *Proceeding Book of The 15th International Congress on Anti-Cancer Treatment*, Paris, Franța, 2004:5157.
148. **Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg ME, et al.** Long-term survival in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1991;27:1367.
149. **Vermorken JB.** The role of intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2000;10(suppl.1):26-32.

150. **Sârbu V., Măciuceanu B., Mihaela Pârvu, Mateescu C.** Chimiohipertermia intraperitoneală prin lavaj în circuit închis la bolnavii cu neoplazii intraabdominale. *International Conference of Society for Medical Inovation, Sinaia, 7 – 9 oct. 2009. Volum rezumate pag.65*
151. **Unc O.D., Sârbu V., Iordache I.** Preliminary results for intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Zilele medicale bârlădene, Nr.108/109, 2007*
152. **Markman M, Walker JL.** Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin. Oncol* 2006;24(6):988-994.
153. **Gore M.** Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 2006;24(18):4528-4530.
154. **Chan, JK, Kapp, DS, Shin, JY, et al.** Influence of the Gynecologic Oncologist on the Survival of Ovarian Cancer Patients. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1342
155. **Achimaș Cadariu P., Bacalbașa N., Blidaru A. Sub redacția Nicolae Suci.**Tratat de chirurgie extrapelvină a cancerului de ovar. *Editura Academiei Române, 2017, pag.151 – 171*

ANEXA 1

FIȘA PERSONALĂ DE OBSERVAȚIE

Data intrării în studiu

Nume, prenume

CNP

Domiciliu

Antecedente heredocolaterale

- Patologie neoplazică în familie
- Patologie neoplazică mamară în familie
- Patologie ginecologică în familie
- Patologie neoplazică ginecologică în familie

Antecedente personale fiziologice

- Menarha
- Număr de sarcini
- Alăptare(număr și durată)
- Menopauza
- medicație anticoncepțională
- medicație fertilizantă
- medicație de substituție hormonală

Antecedente personale patologice

- Boli infecțioase
- Boli cronice
- Patologie mamară
- Patologie ginecologică

Examen clinic general

Examen clinic genital

Dozare markeri tumorali

Ecografie abdomino – pelvină

Ecografie transvaginală

CT

RMN

Puncție formațiune tumorală

Ex. histopatologic intraoperator

Ex. histopatologic la parafină

Imunohistochimie

Decizia terapeutică

Intervenția chirurgicală

Reintervenții

Chimioterapie

- Sistemică
- Intraperitoneală

Control

- Data controlului
- Ex. clinic general și genital
- Ex. ecografic
- Dozare markeri tumorali
- CT, RMN
- Decizia terapeutică