

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 în cadrul Catedrei de oncologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și IMSP Institutul Oncologic

Conducător:

Rotaru Tudor,
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).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

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

Membru:

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

Referenți oficiali:

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

ADNOTARE.....	4
АДНОТАЦИЯ	5
ANNOTATION	6
LISTA ABREVIERILOR.....	7
LISTA TABELELOR.....	8
LISTA FIGURILOR.....	9
INTRODUCERE.....	11
1. ASPECTE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT A PACIENTELOR CU TUMORI OVARIENE BORDERLIN	19
1.1. Particularitățile epidemiologice, factorii de risc și clasificarea tumorilor ovariene borderline.....	19
1.2. Diagnosticul tumorilor ovariene borderline.....	24
1.3. Metodele de tratament a pacientelor cu tumori ovariene borderline.....	26
1.4. Prognosticul și profilaxia tumorilor ovariene borderline.....	40
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	45
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare.....	45
2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic.....	48
2.3. Metode de procesare statistică a datelor.....	54
3. OPTIMIZAREA METODELOR DE TRATAMENT AL TUMORILOR OVARIENE BORDERLINE.....	56
3.1. Metodele contemporane de diagnostic al tumorilor ovariene borderline.....	56
3.2. Particularitățile clinico-paraclinice ale pacientelor cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical și chimioterapic.....	64
3.3. Particularitățile clinico-paraclinice ale pacientelor cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical, fără tratament adjuvant.....	72
3.4. Analiză comparativă a pacientelor cu tumori ovariene borderline, în funcție de loturile de studiu (LB și LM).....	79
4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	91
CONCLUZII GENERALE.....	101
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	102
BIBLIOGRAFIE.....	103
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	114
ANEXE.....	118
Anexa 1. Diplome de participare la tema tezei.....	126
Anexa 2. Chestionar clinic structurat privind rezultatele tratamentului pacientelor cu tumori ovariene borderline.....	124
Anexa 3. Imagini intraoperatorii ale pacientelor cu tumori ovariene borderline.....	127
Anexa 4. Brevete de invenție.....	129
Anexa 5. Certificate de inovator.....	130
Anexa 6. Algoritmii de diagnostic și tratament al pacientelor cu tumori ovariene.....	131
CURRICULUM VITAE.....	133
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	137

ADNOTARE

Vîrlan Mariana

„Tumorile ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament”

Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 129 pagini de text, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 180 de referințe. Materialul ilustrativ include 33 de figuri, 2 de tabele, 1 formulă statistică și 4 anexe. La subiectul tezei au fost publicate 32 lucrări științifice, inclusiv 4 publicații fără coautori și 23 articole în ediții recenzate.

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

Domeniul de studiu: Medicină - oncologie și radioterapie.

Scopul lucrării constă în optimizarea metodelor de diagnostic și tratament (chirurgical și chimioterapic) al pacienților cu tumori ovariene borderline conform vârstei și factorilor clinico-morfologici pentru îmbunătățirea calității vieții.

Obiectivele de cercetare. Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele obiective de cercetare: 1) studierea clinică, paraclinică și aprecierea intraoperatorie macroscopică a tumorilor ovariene borderline (TOB); 2) studierea criteriilor morfologice, imunohistochimice în diferențierea TOB de tumori benigne ovariene și cancerul ovarian; 3) aprecierea indicațiilor tratamentului chirurgical conservativ și radical conform vârstei pacientei și stadiului procesului tumoral; 4) aprecierea indicațiilor tratamentului chimioterapic conform stadiului procesului tumoral; 5) elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament a TOB.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării. Au fost determinate indicațiile și contraindicațiile pentru intervențiile chirurgicale radicale sau conservative (cu păstrarea funcției reproductive) conform subtipul morfologic la pacientele cu TOB conform subtipul morfologic, au fost elucidate indicațiile și contraindicațiile pentru administrarea tratamentului chimioterapeutic cu scop de prevenire a apariției recidivelor și metastazelor și de prelungire a supraviețuirii la pacientele în stadii avansate. În baza factorilor de risc, au fost precizate avantajele și dezavantajele diferitor metode de tratament chirurgical sau combinat (chirurgical + chimioterapic) în perioada reproductivă, de premenopauză și de menopauză, fapt care a contribuit la consolidarea metodelor chirurgicale de tratament și a permis păstrarea funcțiilor de reproducere, iar pentru pacientele în stadii avansate – creșterea supraviețuirii.

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

Semnificația teoretică a lucrării constă în perfecționarea metodelor de management a pacienților cu TOB, volumul intervenției chirurgicale în dependență de vârstă, administrarea tratamentului chimioterapic conform stadiului și rezultatul morfologic, avantajele și dezavantajele, indicațiile și contraindicațiile, precum și rata de supraviețuire în dependență de tratamentul aplicat.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiului au stat la baza elaborării unor recomandări practice în conduita specialiștilor ginecologi și oncologi pentru optimizarea diagnosticului, tratamentului chirurgical și chimioterapeutic, cu elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament, ceea ce face posibilă personalizarea conduitei pacienților cu TOB.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic al catedrei de Oncologie a IP USMF “Nicolae Testemițanu” pentru studenți, rezidenți și medici în cadrul Educației medicale continue, precum și în activitatea curativă curentă a Institutului Oncologic.

АДНОТАЦИЯ

Вырлан Мариана

«Пограничные опухоли яичников, оптимизация методов диагностики и лечения»,
на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинёв, 2025

Структура диссертации. Работа состоит из 129 страниц текста, включая: введение, 4 главы, общие выводы, практические рекомендации и библиографический указатель с 180 источниками. Иллюстративный материал содержит 33 рисунка, 2 таблицы, 1 статистическая формула и 4 приложения. По теме диссертации опубликовано 32 научные работы, в том числе 4 публикации без соавторов и 23 статьи в рецензируемых изданиях.

Ключевые слова: пограничная опухоль яичников, радикальное хирургическое лечение, консервативное хирургическое лечение, химиотерапевтическое лечение, инвазивные имплантаты, неинвазивные имплантаты, прогноз, рецидив, выживаемость.

Область исследования: Медицина - онкология и радиотерапия.

Цель исследования. Оптимизация методов диагностики и лечения (хирургического и химиотерапевтического) больных пограничными опухолями яичников (ПОЯ) с учетом возраста и клинико-морфологических факторов для улучшения качества жизни.

Задачи исследования. Для достижения цели были поставлены следующие задачи исследования: 1) клиническое, параклиническое изучение и макроскопическая интраоперационная оценка ПОЯ; 2) изучение морфологических, иммуногистохимических критериев дифференциации ПОЯ от доброкачественных опухолей яичников и рака яичников; 3) оценка показаний к консервативному и радикальному хирургическому лечению в зависимости от возраста больного и стадии опухолевого процесса; 4) оценка показаний к химиотерапевтическому лечению (ХТЛ) в зависимости от стадии опухолевого процесса; 5) разработка алгоритма диагностики и лечения ПОЯ.

Научная новизна и оригинальность работы. Определены показания и противопоказания к радикальным или консервативным хирургическим вмешательствам (с сохранением репродуктивной функции) в зависимости от морфологического подтипа у больных ПОЯ по морфологическому подтипу, показания и противопоказания к назначению ХТЛ с целью профилактики рецидивов и метастазов, а также к увеличению выживаемости пациентов на поздних стадиях. На основании факторов риска указаны преимущества и недостатки различных хирургических или комбинированных методов лечения (хирургическое+химиотерапия) в репродуктивном, пременопаузальном и климактерическом периодах, что способствовало консолидации хирургических методов лечения и позволило сохранить функции воспроизводства, а для пациентов на поздних стадиях – повышение выживаемости.

Решенная научная проблема заключается в оптимизации методов диагностики и лечения (хирургических и химиотерапевтических) больных ПОЯ.

Теоретическая значимость работы. Заключается в совершенствовании методов ведения больных ПОЯ, объема хирургического вмешательства в зависимости от возраста, назначения ХТЛ в зависимости от стадии и морфологического результата, преимуществ и недостатков, показаний и противопоказаний. а также выживаемость в зависимости от применяемого лечения.

Практическая значимость работы. Результаты исследования послужили основой для разработки практических рекомендаций в деятельности врачей-гинекологов и онкологов по оптимизации диагностики, хирургического и ХТЛ, с разработкой алгоритма диагностики и лечения, позволяющего персонализировать ведение пациентов с ПОЯ.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования были внедрены в дидактический процесс кафедры онкологии ИП УСМФ „Николае Тестемицану” для студентов, ординаторов и врачей в рамках непрерывного медицинского образования, а также в текущую лечебную деятельность онкологического института.

ANNOTATION

Vîrlan Mariana

"Borderline ovarian tumors, optimization of diagnostic and treatment methods"

Doctoral thesis in medical sciences, Chişinău, 2025

Thesis structure. The work comprises 129 pages of text, and is organized as follows: introduction, 4 chapters, general conclusions, practical recommendations, and a bibliography index with 180 references. The illustrative material includes 33 figures, 2 tables, 1 statistical formula, and 4 annexes. Additionally, the thesis topic has been the subject of 32 scientific papers, including 4 solo-authored articles and 23 articles in peer-reviewed journals.

Keywords: borderline ovarian tumor, radical surgical treatment, conservative surgical treatment, chemotherapy treatment, invasive implants, non-invasive implants, prognosis, recurrence, survival.

Field of study: Medicine - oncology and radiotherapy.

The Purpose of the Study: is to optimize the methods of diagnosis and treatment (surgical and chemotherapeutic) of patients with borderline ovarian tumors (BOT) according to age and clinical-morphological factors to improve the quality of life.

Research objectives: to achieve the goal, the following research objectives were stipulated: 1) clinical, paraclinical study and macroscopic intraoperative assessment of BOT; 2) studying morphological, immunohistochemical criteria in differentiating BOT from benign ovarian tumors and ovarian cancer; 3) assessment of the indications for conservative and radical surgical treatment according to the age of the patient and the stage of the tumor process; 4) assessment of chemotherapy treatment indications according to the stage of the tumor process; 5) developing the diagnosis and treatment algorithm of BOT.

The scientific novelty and originality of the work. The indications and contraindications for radical or conservative surgical interventions (with preservation of reproductive function) were determined according to the morphological subtype in patients with BOT according to the morphological subtype, the indications and contraindications for the administration of chemotherapeutic treatment with the aim of preventing recurrences and metastases and to prolongation of survival in patients in advanced stages. Based on the risk factors, the advantages and disadvantages of different surgical or combined treatment methods (surgical + chemotherapy) in the reproductive, premenopause and menopause periods were specified, a fact that contributed to the consolidation of surgical treatment methods and allowed the preservation of the functions of reproduction, and for patients in advanced stages – increased survival.

The significant scientific problem addressed. In the paper consists in the optimization of diagnostic and treatment methods (surgical and chemotherapeutic) in patients with BOT.

The theoretical significance of the work. Work consists in perfecting the management methods of patients with BOT, the volume of surgical intervention depending on age, the administration of chemotherapy treatment according to the stage and the morphological result, the advantages and disadvantages, the indications and contraindications, as well as the survival rate depending on the treatment applied.

The practical value of the work. The results of the study were the basis for the development of practical recommendations in the conduct of gynecologists and oncologists to optimize diagnosis, surgical and chemotherapeutic treatment, with the development of a diagnostic and treatment algorithm, which makes it possible to personalize the conduct of patients with BOT.

Implementation of the Scientific Findings. The results of the study were implemented in the didactic process of the Department of Oncology of IP USMF Nicolae Testemiţanu for students, residents and doctors within the Continuing Medical Education, as well as in the current curative activity of the Oncological Institute.

LISTA ABREVIERILOR

CA-125	- antigenul canceros
CA19-9	- antigenul carbohidrat
CEA	- antigenul carcino-embrionar
FIGO	- Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică
IMSP IO	- Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic
IP USMF	- Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Ki-67	- indexul de proliferare
LB	- lot de bază
LM	- lot martor
OMS	- Organizația Mondială a Sănătății
SOB	- salpingo-ooforectomia bilaterală
SOU	- salpingo-ooforectomia unilaterală
TOB	- tumori ovariene borderline

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de formele histologice ale TOB și clasificarea conform stadiului tumoral și TNM....	87
Tabelul 2. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de tipul tratamentului.....	88

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Numărul pacienților cu TOB în RM.....	21
Figura 2. Designul studiului.....	47
Figura 3. Vârsta medie a pacienților cu TOB din lotul general de studiu.....	56
Figura 4. Repartizarea pacienților cu TOB din lotul general de studiu în funcție de grupul de vârstă.....	57
Figura 5. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la paciențele cu TOB din lotul general de studiu.....	58
Figura 6. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la paciențele cu TOB din lotul general de studiu.....	59
Figura 7. Valoarea medie a antigenului carcino-embrionar CEA la paciențele cu TOB din lotul general de studiu.....	59
Figura 8. Pacientă de 44 ani cu TOM muconos al ovarului drept de 40cm.....	60
Figura 9. Implanturi noninvazive la pacienta cu TOB seroasă. A-Afectarea omentului cu implanturi macroscopice până la 1cm B- Afectarea peritoneului visceral si parietal cu implanturi macroscopice până la 1cm.....	60
Figura 10. Repartizarea pacienților din lotul general de studiu în funcție de forma histologică a TOB.....	61
Figura 11. TOB seroasă și TOB mucinoasă.	62
Figura 12. Repartizarea pacienților din lotul general de studiu în funcție de stadiul tumoral și TNM (%).	64
Figura 13. Vârsta medie a pacienților cu TOB din lotul de bază.....	65
Figura 14. Repartizarea pacienților cu TOB din lotul de bază în funcție de grupul de vârstă.....	66
Figura 15. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la paciențele cu TOB din lotul de bază.....	66
Figura 16. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la paciențele cu TOB din lotul de bază.....	67
Figura 17. Valoarea medie a antigenului carcino-embrionar CEA la paciențele cu TOB din lotul de bază.....	67
Figura 18. Rezultat morfologic al pacienței cu TOB tip mucinos. (Receptorii de estrogen pozitivi receptorii de progesteron – pozitiv).....	68
Figura 19. Repartizarea pacienților din lotul de bază în funcție de forma histologică a TOB.....	69

Figura 20. Repartizarea pacientelor din LB în funcție de stadiul tumoral și TNM.....	70
Figura 21. Vârsta medie a pacientelor cu TOB din lotul martor.....	72
Figura 22. Repartizarea pacientelor cu TOB din lotul martor în funcție de grupul de vârstă.....	73
Figura 23. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la pacientele cu TOB din lotul martor	74
Figura 24. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la pacientele cu TOB din lotul martor.....	75
Figura 25. Valoarea medie a antigenului carcino-embrionar CEA la pacientele cu TOB din lotul martor.....	75
Figura 26. Paciente cu TOB. A TOB seros (aspectul conținutului chistic seros), B-TOB mucinos (aspectul chistului seros-mucinos).....	76
Figura 27. Repartizarea pacientelor din lotul martor în funcție de forma histologică a TOB.....	77
Figura 28. Repartizarea pacientelor din lotul martor în funcție de stadiul tumoral și TNM	77
Figura 29. Vârsta medie a pacientelor cu TOB din loturile de studiu.....	80
Figura 30. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu în funcție de grupul de vârstă (%).....	81
Figura 31. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la pacientele cu TOB din loturile de studiu.....	82
Figura 32. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la pacientele cu TOB din loturile de studiu.....	84
Figura 33. Valoarea medie a antigenului carcino-embrionar CEA la pacientele cu TOB din loturile de studiu.....	84
Figura 34. Paciente cu TOB (A-mucinoasă de 34,56±19,5 cm, B seroasă de 12cm).....	85
Figura 35 Repartizarea pacientelor din loturile de studiu în funcție de afectarea peritoneului.....	85
Figura 36. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu în funcție de aspectul conținutului chistic.....	86
Figura 37. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu LB și LM în funcție de prezența recidivelor (perioada de 5 ani).....	89
Figura 38. Algoritmul de diagnostic al pacientelor cu tumori ovariene.....	102
Figura 39. Algoritmul de tratament a pacientelor cu TOB în vârstă de până la 35 de ani.....	103
Figura 40. Algoritmul de tratament a pacientelor cu TOB în vârstă de peste 35 de ani.....	104

INTRODUCERE

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, 26, 29, 91, 124, 158]. 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 [13, 14, 44, 58, 98, 118, 163].

În Republica Moldova, TOB nu au fost pe deplin studiate, anual înregistrându-se până la 22 de cazuri. Astfel, conform Cancer Registrului din Republica Moldova, în anul 2013 au fost diagnosticate 8 cazuri, în anul 2014 – 7 cazuri, în anul 2015 – 9 cazuri, în anul 2016 – 14 cazuri, în anul 2017 – 16 cazuri, în anii 2018-2021 – câte 18 cazuri, iar în anii 2021-2023 – câte 22 de cazuri.

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% [1, 20, 22, 29, 50, 75].

Din punct de vedere histologic, TOB sunt divizate în următoarele subtipuri: seroase, mucinoase, endometrioide, cu celule clare sau cu celule tranziționale (Brenner) [1, 6, 50, 61, 157]. 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, 50]. Antigenul canceros 125 (CA-125) este cel mai util marker tumoral disponibil în diagnosticul cazurilor de TOB în stadiu avansat [77, 75, 94, 118, 164].

TOB sunt, de obicei, asimptomatice (13-32%) sau cu simptomatologie și imagistică nespecifică, astfel încât diagnosticul preoperator rămâne dificil, tumorile fiind frecvent descoperite întâmplător la un examen pelvin de rutină sau la o intervenție chirurgicală și este confirmat de examenul histopatologic [1, 24, 45, 46, 73, 75, 157]. Astfel, TOB sunt dificil de diagnosticat preoperator prin metode imagistice, prezintă inconsecvențe în exprimarea markerilor tumorali și

sunt adesea identificate intraoperator folosind „examenul histologic extemporaneu” sau „secțiune la gheață” (frozen section) [55, 72, 97, 138, 144, 154, 171].

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, 31, 55, 72, 74, 75, 173]. 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 [7, 58, 64, 74, 75, 98, 153].

Analiza literaturii de specialitate arată că stadializarea completă este efectuată doar la 12-41% dintre pacientele cu TOB [39, 96, 117, 127, 133, 138, 146].

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 [24, 39, 117, 127, 133, 138, 146].

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 [57, 102, 124, 126, 128, 151, 153]. 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 [62, 86, 106, 124, 160].

În baza analizei literaturii de specialitate, utilizarea chimioterapiei ca tratament adjuvant pentru TOB rămâne controversată [50, 75, 127, 128, 146, 162, 173]. 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 [63, 68, 91, 152, 162, 173, 174]. 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 [162].

Astfel, TOB în stadiul I nu necesită tratament adjuvant, iar rolul terapiei adjuvante la femeile cu TOB în stadiu avansat este discutabil [127, 162, 173]. Deși nu există consens, chimioterapia postoperatorie se recomandă pentru pacientele cu TOB cu implante peritoneale invazive, indiferent de subtipul histologic, deoarece implantele peritoneale invazive sunt echivalente cu carcinomul seros de grad scăzut. Chimioterapia adjuvantă este adesea rezervată pentru pacientele cu implante invazive, tumoră reziduală voluminoasă, nerezecabilă sau cu evoluție clinică progresivă. Conform opiniei altor savanți, chimioterapia postoperatorie se administrează doar pacientelor cu TOB seroase cu implante invazive, în cazuri selectate [53, 84, 162, 174, 176].

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 [29, 67, 76, 117, 128, 176, 179].

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 [17, 39, 76, 96, 101, 154].

Studierea complexă a particularităților evolutive ale TOB, determinarea criteriilor care apreciază tactica de tratament în baza analizei factorilor care contribuie la pronosticul afecțiunii va defini tactica de tratament a acestor paciente în diferite perioade ale vieții.

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. Aprecierea 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.

Noutatea științifică a lucrării.

În baza unui studiu complex 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.

În baza rezultatelor studiului a fost elaborat un algoritm de management a pacienților 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:

1. Conferința Științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. 16-18 octombrie 2013, Chișinău, Republica Moldova.
2. MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors. 7th edition, 14-17 mai 2014, Chișinău, Republica Moldova.
3. Lectura de iarnă. Ediția a XVI-a. Patologie chirurgicală, metodologie didactică. Universitatea de stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 26 ianuarie 2015, Chișinău, Republica Moldova.
4. MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors. 7th edition, 3-5 mai 2018, Chișinău, Republica Moldova.
5. Congresul consacrat aniversării a 72-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 17-19 octombrie 2018, Chișinău, Republica Moldova.
6. Ședința comună a societății oncologilor și asociației chirurgilor. 28 iunie 2019, Chișinău, Republica Moldova.
7. Congresul consacrat aniversării a 73-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 17-19 octombrie 2019, Chișinău, Republica Moldova.
8. Ședința Comună a Societății Oncologilor, Asociației Medicilor Obstetricieni-Ginecologi, Asociația de Colposcopie din RM. 29 noiembrie 2019, Chișinău, Republica Moldova.
9. Lectura de iarnă. Ediția a XVI-a. Patologie chirurgicală rară, metodologie didactică. Universitatea de stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 26 -27 ianuarie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
10. Congresul V al oncologilor din RM. 8-9 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

11. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 17-19 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova.
12. MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors. 7th edition, 3-5 mai 2022, Chișinău, Republica Moldova.
13. Conferința Institutului Regional de oncologie „CONFER 2022”. 23-26 noiembrie 2022, Iași, România.
14. The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova “New Horizons in Urology”. 7-9 iunie 2023, Chișinău, Republica Moldova.
15. Conferința “Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”. 18-20 octombrie 2023, Chișinău, Republica Moldova.
16. Conferința Institutului Regional de oncologie „CONFER 2023”. 22-25 noiembrie 2023, Iași, România.

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 subiectul tezei au fost publicate 47 lucrări științifice, inclusiv 4 publicații fără coautori și 23 articole în ediții recenzate.

În **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.

În capitolul 1 – *Aspecte contemporane de diagnostic și tratament a pacienților cu tumori ovariene borderline* – 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.

În capitolul 2 – *Materiale și metode de cercetare* – 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 chimioterapeutice 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 3 – **Optimizarea metodelor de tratament al tumorilor ovariene borderline** – 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). 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 implantate non-invazive pot fi tratate în siguranță cu intervenție chirurgicală conservatoare. Pacientelor cu implantate 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.

Rezultatele cercetărilor proprii au fost comparate cu datele din sursele bibliografice autohtone și străine prin **sinteza rezultatelor obținute** și, ulterior, prin evidențierea **concluziilor generale** și a **recomandărilor practice**. **Bibliografia** cuprinde 180 de surse autohtone și străine.

Cercetările au fost realizate în cadrul catedrei de Oncologie a IP USMF Nicolae Testemițanu și în secțiile Ginecologie și Oncologie medicală a IMSP IO.

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

1. ASPECTE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ALE PACIENTELOR CU TUMORI OVARIENE BORDERLINE

1.1. Particularitățile epidemiologice, factorii de risc și clasificarea tumorilor ovariene borderline

Definiție. Tumorile ovariene borderline (TOB) reprezintă o entitate independentă de leziuni epiteliale cu aspecte histologice și evoluție biologică intermediară, în progresarea treptată de la tumora epitelială ovariană benignă la cea malignă. Nici comportamentul oncologic și nici modificările histologice ale celulelor epiteliului ovarian al acestui grup intermediar de tumori nu îndeplinesc criteriile specifice de benignitate sau malignitate. Spre deosebire de carcinoamele invazive, TOB sunt caracterizate prin atipia citoplasmică și nucleară (element de diagnostic diferențial cu tumorile benigne), absența patternului infiltrativ sau invaziei stromale (element de diagnostic diferențial cu tumorile maligne) și gradul neobișnuit de proliferare a celulelor epiteliale cu stratificare celulară [4, 10, 15, 21, 129, 145, 167].

Tumorile ovariene care conțin 2 sau mai multe dintre caracteristicile enumerate mai sus, implică 10% sau mai mult din epiteliul tumoral și include zone de microinvazie stromală cu o dimensiune de până la 5 mm sau pe o suprafață care nu depășește 10 mm² sunt clasificate ca TOB. În practică, focarele de microinvazie nu depășesc, de obicei, 1-2 mm în dimensiunea cea mai mare [25, 60, 83, 85, 91, 137, 175].

În 1929, Taylor a propus pentru prima dată conceptul de TOB, care a fost denumită la acea vreme „tumoare ovariană semi-malignă”, caracterizată prin trăsături histopatologice și comportament biologic intermediar între tumorile ovariene benigne și cele maligne. În 1971, Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) a divizat leziunile epiteliale ovariene în benigne, cu malignitate de grad scăzut și maligne. În clasificarea OMS a tumorilor genitale feminine din 2014, sintagma „tumoare cu malignitate de grad scăzut” a fost înlocuită cu „tumoare ovariană borderline” sau „tumoare proliferativă atipică”. Termenul „tumoare ovariană borderline” a fost adoptat ca entitate distinctă în clasificarea OMS din 2020 și utilizarea altor sinonime, cum ar fi „carcinom borderline”, „tumoare cu potențial malign scăzut”, „tumoare proliferativă atipică” nu mai sunt recomandate. OMS a definit ulterior afectarea extraovariană peritoneală ca „implant” (și nu metastaze) din cauza naturii indolente a acestora [27, 84, 110, 115, 135, 142].

Deși, cunoștințele despre evoluția și patologia moleculară a TOB au avansat semnificativ în ultimele 2-3 decenii [91, 98], iar clasificarea recentă a OMS din 2020 îmbunătățește acuratețea diagnosticului preoperator și facilitează managementul optim al pacientei cu TOB [26], nomenclatura, managementul și semnificația prognostică a diferitor caracteristici histologice ale

acestor neoplasme, datorită patogenezei neclare și comportamentul biologic imprevizibil, continuă să genereze controverse [30].

Epidemiologie. TOB apare cel mai frecvent într-un stadiu precoce la femeile mai tinere, frecvent nulipare și de vârstă fertilă [10, 36, 100, 107, 155, 159, 172].

TOB, cu toate subtipurile histologice, reprezintă aproximativ 10-20% din totalul tumorilor ovariene primare. Aceste afecțiuni apar în medie cu 10-20 de ani mai devreme și au un prognostic global excelent, comparativ cu carcinoamele ovariene [1, 4, 36, 68, 100, 135, 140].

Incidența exactă a TOB nu este cunoscută, dar se consideră că în populația europeană afecțiunea apare în 1,8-4,8 cazuri la 100.000 de femei, iar în populația din SUA – în 1,5-2,5 cazuri la 100.000 de femei [10, 27, 53, 64, 100, 107, 152]. Studiile au constatat că incidența TOB crește progresiv cu vârsta, începând de la 15-19 ani și atingând un vârf de aproximativ 4,5 cazuri la 100.000 de femei la o vârstă de 55-59 de ani [88, 157]. Ratele de incidență ale TOB sunt mai mari în rândul femeilor cu un nivel scăzut de educație [28].

În ultimele decenii, proporția TOB a prezentat o tendință stabilă de creștere în diferite regiuni geografice ale lumii până în anii 2006-2011, cu o stabilizare și declin ulterior [23, 28, 64, 68, 79, 124, 170]. De exemplu, incidența standardizată după vârstă a TOB în Danemarca a crescut de la 2,6 la 5,5 cazuri la 100.000 de femei-ani între 1978 și 2006, cu o medie procentuală anuală de 2,6%. Vârsta medie la diagnosticare a fost de 45 de ani și peste 1/3 dintre paciente aveau vârsta sub 40 de ani, fiind potențiali candidați pentru intervenții chirurgicale care mențin fertilitatea [23, 58, 145, 163, 170]. Ulterior, în perioada 1997-2018, îndeosebi după anul 2011, incidența standardizată în funcție de vârstă a TOB a scăzut cu o medie de 1,3% pe an, preponderent din contul reducerii TOB mucinoase [28].

În Republica Moldova, TOB nu au fost pe deplin studiate, anual înregistrându-se până la 22 de cazuri. Astfel, conform Cancer Registrului din Republica Moldova, în anul 2013 au fost diagnosticate 8 cazuri, în anul 2014 – 7 cazuri, în anul 2015 – 9 cazuri, în anul 2016 – 14 cazuri, în anul 2017 – 16 cazuri, în anii 2018-2021 – câte 18 cazuri, iar în anii 2021-2023 – câte 22 de cazuri (figura 1.1).

Distribuția histologică a TOB arată variații geografice, în 80% din cazuri acestea sunt limitate la ovar. În țările occidentale, precum SUA, Germania și Italia, forma seroasă este cea mai frecventă – peste 70% din totalul tumorilor, în majoritatea țărilor asiatice forma mucinoasă este dominantă, iar în alte țări europene, cum ar fi Scandinavia și Spania, ambele tipuri apar cu frecvență similară [158].

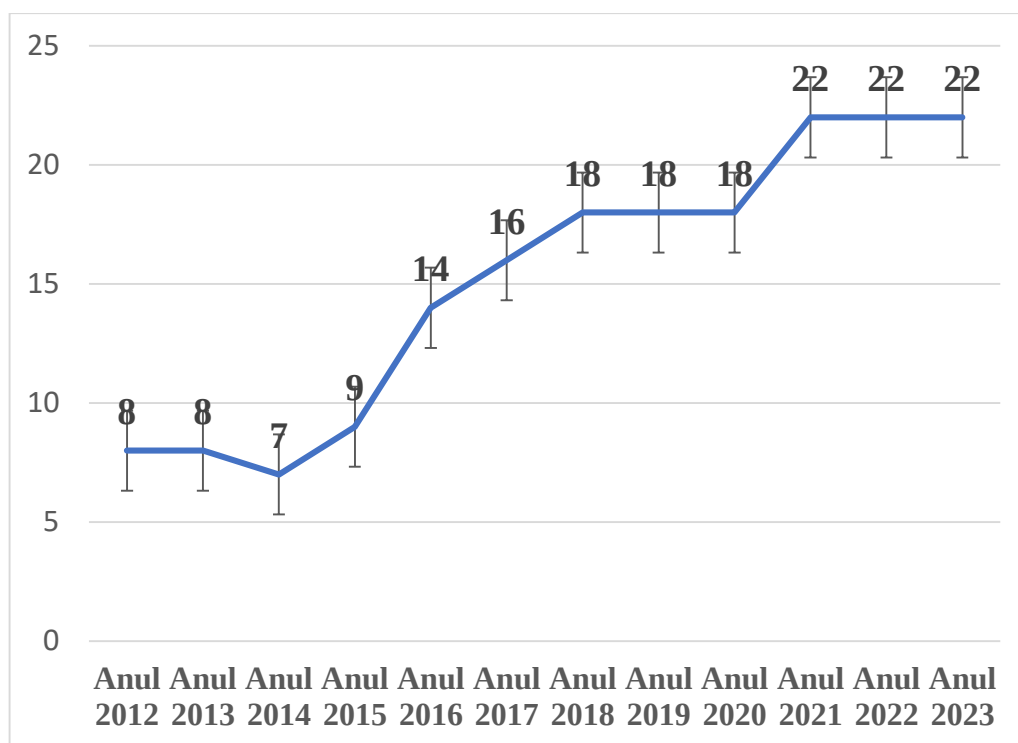


Figura 1. Numărul pacienților cu TOB în RM.

În 75-85% din cazuri diagnosticul de TOB se face în stadiul I, în circa 21% – în stadiul II și III și în sub 1% – în stadiul IV. Circa 27-54% din TOB apar la femeile sub 40 de ani care doresc să-și mențină potențialul fertil. Astfel, problema managementului chirurgical conservator (tratament care păstrează fertilitatea, inclusiv cu abord chirurgical minim-invaziv) devine de o importanță majoră și a fost utilizat mai frecvent în ultimii 10 ani [10, 44, 68, 93, 104, 112, 165].

Un studiu retrospectiv de amploare, realizat pe un lot din 370 de femei cu TOB, 84% femei au fost diagnosticate cu boală în stadiul I, 6% – în stadiul II și 10% – în stadiul III. TOB în stadiul IV nu a fost identificată nicio la o pacientă [155].

Alt studiu retrospectiv-prospectiv de amploare, care a inclus un lot din 950 de femei cu TOB, 82,3% femei au fost diagnosticate cu stadiul I al bolii, 7,6% – cu stadiul II și 10,1% – cu stadiul III. Nicio pacientă nu avea stadiul IV al bolii. Două treimi (69,5%) dintre paciente au prezentat TOB seros și 30,5% - TOB mucinos [32].

Într-o revizuire sistemică a literaturii cu 6.362 de paciente cu TOB, 78,9% au avut stadiul FIGO I și 21,1% – stadiul FIGO II-IV, stadiul FIGO 4 fiind foarte rar diagnosticat [68, 110].

Etiologia TOB rămâne neclară din cauza numărului mic de cazuri și lipsei studiilor randomizate și controlate [20]. Dintre factorii de risc recunoscuți în literatura de specialitate se menționează: infertilitatea (10-35%), îndeosebi în TOB seros, bilateral sau cu model micropapilar,

tratamentele pentru fertilitate și de substituție hormonală în postmenopauză [1, 23, 24, 39, 113, 117].

Numeroși factori au fost implicați în patogeneza TOB: factorii de creștere a celulelor epiteliale ovariene, factorii hormonal, oncogenele, antioncogenele, anomalile cromozomiale, antecedentele familiale de tumori ovariene sau alte tipuri de cancer, unele medicamente, expunerea hormonală [10, 50].

Patogeneză. Nu există o ipoteză unică, dar probabil o suprapunere a mecanismelor implicate în fiecare ipoteză pe deplin explică efectele reproductive. Ipoteza ovulației presupune că apariția unei tumori în ovare se datorează microtraumatizării repetate a epiteliului superficial ovarian la ovulație. Sarcina, alăptarea și contracepția hormonală inhibă ovulația și are un efect protector. A fost constatat un risc crescut de 2-4 ori de TOB la pacientele care administrează medicamente de stimulare ovariană [163].

Există două căi care au fost sugerate în patogeneza TOB seroase:

1. Calea „de grad scăzut”, care include mutațiile BRAF și KRAS, unde adenoamele seroase de chist ovarian avansează la TOB seroase.
2. Calea „de grad înalt” care include mutații ale genei p53 [24, 34, 117, 134, 135].

Cancerogeneza include un model de modificări maligne de la neoplasme mucinoase benigne la carcinoame. TOB mucinoase au o rată crescută de mutații KRAS (39-92%) în comparație cu adenomul chistic mucinos, dar mai mică decât în carcinomul mucinos [12, 16, 19, 24, 34, 111]. Cu toate acestea, în baza studiilor celor mai frecvente oncogene (p53 și KRAS), ipoteza că TOB pot reprezenta un continuum patologic între afecțiunile benigne și cele invazive este controversată [34, 111, 122, 134].

Clasificare. În conformitate cu clasificarea OMS (2020), tumorile epiteliale ovariene sunt clasificate în funcție de tipul celular (seros, mucinos, endometrioid, cu celule clare, tranzițional), tabloul macroscopic (chistic, solid, mixt), proporția stromei fibroase, prezența atipiei și caracterul invaziv [3, 100, 119, 157, 167].

Conform datelor diferitor studii, din punct de vedere histologic, TOB pot fi de 6 subtipuri histologice: seroase (46-65%), mucinoase (30-50%), endometrioid (2-10%), cu celule clare sau mezonefroide (1-3%), cu celule tranziționale (Brenner) (3-5%) și mixte sero-mucinoase (3-7%) [1, 3, 8, 9, 32, 40, 178]. Un procent semnificativ de TOB (aproximativ 40-50%) sunt bilaterale. În general, cu cât stadiul TOB este mai mare, cu atât crește probabilitatea de bilateralitate [84, 163].

Pentru diferențierea subtipului histologic și evaluarea agresivității tumorale, este necesar de efectuat teste imunohistochimice, care urmăresc în mod uzual expresia markerilor de proliferare și agresivitate – CK7, WT1, p53 și Ki-67 [1, 25].

Peste 96% dintre TOB sunt de tip seros sau mucinos. Tumorile mucinoase ocupă locul al doilea ca frecvență în totalul TOB. Acestea sunt tumori unilaterale și se asociază frecvent (17% din cazuri) cu pseudomixomul peritoneal (de origine apendiculară). Celelalte subtipuri histologice – endometrioide, cu celule clare sau cu celule tranziționale (Brenner) – reprezintă o raritate, sunt, de obicei, unilaterale, în stadiul I, nu au extensie extraovariană sau implante peritoneale și sunt limitate la o tumoare benignă de același tip histologic [25, 49, 61, 74, 84, 140, 166].

TOB seroase sunt divizate în două subtipuri:

- tipic sau clasic (90%) – adesea o masă chistică uniloculară cu septuri interioare fine de dimensiuni variabile, cu contururi neregulate care prezintă un model de ramificare ierarhică;
- micropapilar sau cribriform (10%) – prezintă caracteristici histologice specifice (aspect micropapilar și/sau cribriform contiguu ≥ 5 mm sau mai mult de 10% din tumoră). Acesta are un prognostic mai puțin favorabil, deoarece majoritatea implică în proces suprafața ovariană (creștere exofitică), au o rată mai mare de recidivă, bilateralitate, focare de microinvazie stromală, stadii avansate cu implante peritoneale invazive și alte manifestări de maladie extraovariană [25, 61, 66, 108, 109, 119, 166].

TOB mucinoase sunt mai mari în dimensiune decât TOB seroase și au o structură chistică uniloculară sau multiloculară, cu septuri fine în interior și noduli intramural [24, 25, 66, 84, 107, 119].

TOB mucinoase sunt divizate în două subtipuri, care diferă prin caracteristicile lor clinico-patologice și comportamentul clinic:

- intestinal (85-90%): majoritatea sunt unilaterale (95%), cu chisturi mari multiloculare, care foarte rar conțin proeminențele papilare;
- endocervicale sau mülleriene (10-15%): sunt bilaterale în cel puțin 40% din cazuri, 20-30% sunt asociate cu endometrioame ipsilaterale sau cu TOB mixte (sero-mucinoase) [34, 69, 108, 119, 132, 158, 166].

Analiza studiilor retrospective și prospective au evidențiat că circa 65-70% dintre TOB seroase primare sunt diagnosticate în stadiul I, 50% sunt limitate la un ovar la diagnostic, 25-50% sunt bilaterale, 10-64% prezintă extindere la suprafața ovarului, în 5-10% cazuri apar recidive, în 10-15% cazuri sunt constatate unul sau mai multe focare de microinvazie stromală, în 20-50% cazuri este prezentă limfadenopatia regională (sunt implicați ganglionii limfatici para-aortici și pelvieni), în 20-46% cazuri sunt identificate implante peritoneale, inclusiv 15% invazive și 85% – non-invazive [25, 66, 74, 84, 125, 158, 166].

Circa 90% dintre TOB mucinoase primare sunt diagnosticate în stadiul I, 80-90% sunt limitate la un ovar la diagnostic, 5-20% sunt bilaterale, în 9% cazuri sunt prezente unul sau mai multe focare de microinvazie stromală, în 15% cazuri sunt constatate implante peritoneale, inclusiv 15-55% non-invazive [25, 57, 66, 74, 84, 158, 173].

Clasificarea TOB conform FIGO:

Stadiul I – tumoră limitată la ovar;

Stadiul II – implante peritoneale în pelvis;

Stadiul III – implante peritoneale dincolo de pelvis și/sau ganglioni limfatici pozitivi;

Stadiul IV – afectarea parenchimului hepatic sau tumoră dincolo de cavitatea peritoneală [91, 100].

Conform clasificăției FIGO (1987), 68% dintre TOB la diagnosticare au fost în stadiul I, 11% – în stadiul II, 21% – în stadiul III și 1% – în stadiul IV [84].

1.2. Diagnosticul tumorilor ovariene borderline

Deoarece TOB se manifestă în mod obișnuit în stadii incipiente la femeile de vârstă reproductivă, sunt asociate cu un prognostic bun și nu necesită o terapie agresivă, stabilirea unui diagnostic corect este important pentru a determina strategia chirurgicală adecvată, în primul rând intervenția chirurgicală cu menținerea fertilității [26, 69, 157].

Ca și alte tipuri de tumori ovariene, TOB sunt dificil de detectat clinic preoperator, îndeosebi în tumorile de dimensiuni mici, până când avansează în dimensiune sau stadiu. Aceste leziuni sunt adesea detectate întâmplător în cadrul unui examen de rutină non-ginecologic sau intervenții chirurgicale efectuate pentru alte indicații [18, 20, 117, 152, 163, 167]. Rapoartele recente au sugerat că diagnosticul preoperator al TOB este doar cu o precizie de 69% [146].

Conduita terapeutică este adoptată în funcție de stadializarea maladiei (stadializarea FIGO a cancerului ovarian invaziv se aplică și pentru TOB) și de necesitatea prezervării funcției ovariene și a potențialului reproductiv, ținând cont că vârsta de apariție a acestor tumori este mai mică de 40 de ani în 1/3 din cazuri și mai mică de 35 de ani în 1/4 din cazuri [1, 68, 152, 165].

Simptomatologie. Din punctul de vedere al simptomatologiei, TOB nu se deosebesc de alte tipuri de tumori ovariene benigne sau maligne. TOB sunt afecțiuni cu evoluție indolentă, limitate la ovare pentru o perioadă lungă de timp, frecvent asimptomatice (16-30%) sau cu simptomatologie și imagistică nespecifică (50-60%) [1, 11, 54, 73, 93, 100, 135]. Doar în stadiile tardive, când procesul este extins, apar și acuze mai grave, determinate în principal de efectul compresiv al tumorii asupra structurilor adiacente. În general, TOB sunt diagnosticate la aproximativ un an de la debut [1, 10, 73, 167].

Cu toate acestea, 75-80% dintre femeile cu TOB pot acuza cel puțin un simptom – durere sau disconfort abdominal, dereglări intestinale, fatigabilitate persistentă sau scădere în greutate [1, 24, 26, 73, 74, 135, 167]. Cel mai frecvent (80-84%) pacientele cu TOB acuză simptome abdominale (durere abdominală și/sau pelviană – 20-53%, distensie abdominală – 40-43%, disconfort), 10-35% – simptome gastrointestinale (flatulență, greață, dispepsie, constipație), 15% – simptome ginecologice (hemoragii vaginale anormale, dispareunie), 5-26% – simptome urinare, 5-7% – pierdere în greutate, 3% – dureri toracice sau probleme de respirație [24, 45, 74, 135, 143, 146, 167].

Dacă dimensiunile tumorilor sunt mari (peste 8 cm în diametru), simptomatologia poate fi reprezentată de dispareunie, durere situată la nivelul etajului abdominal inferior, creșterea în volum a abdomenului, prezența unei mase tumorale abdominale palpabile, simptomatologie urinară sau constipație. Spre deosebire de carcinomul ovarian, TOB sunt diagnosticate în stadii incipiente, rareori la debut apar complicații de tipul ascitei, fenomenelor ocluzive intestinale, pleureziilor sau tromboembolismului venos, specifice mai frecvent determinantelor secundare, și nu tumorii primare [1, 155, 167].

Examen imagistic. Ecografia pelviană este tehnica imagistică de primă linie pentru diagnosticul maselor în anexe și implantelor peritoneale. Metoda are un rol primordial în detectarea recurenței și în evaluarea cantității de parenchim normal funcțional rămas. Scanarea prin tomografie computerizată poate fi utilă în excluderea carcinoatozei peritoneale în cazurile în care există îndoieli între o TOB și o tumoră invazivă, iar imagistica prin rezonanță magnetică este cea mai exactă tehnică non-invazivă pentru diagnosticul preoperator și planificarea chirurgicală a tumorilor epiteliale ale ovarului [68, 69, 70, 73, 135, 143, 148].

În 49-63% dintre pacientele cu TOB, la ecografie se determină un chist uni- sau multilocular, cu margini regulate, perete neted pe interior și umplut cu lichid. Din peretele interior apar proeminențe papilare, componente solide și/sau septuri în interior (definite ca oricare proiecție cu o înălțime ≥ 3 mm). Ocazional pot fi determinați noduli intramurali și vase sangvine în proiecțiile papilare. Acest model ultrasonografic a fost denumit „aspect microchistic” – un nou marker sonografic tipic pentru TOB, care identifică corect, conform rezultatelor unor studii, circa 90% din cazuri. Aproximativ 18% dintre TOB se prezintă cu septuri multiple [24, 50, 68, 100, 127, 148].

Deși ultrasonografia este tehnica imagistică primară de *screening* în evaluarea oricărei suspiecții de masă anexală, metoda are valoare limitată în caracterizarea TOB. Pentru completarea diagnosticului imagistic, frecvent este necesară efectuarea tomografiei computerizate sau a imagisticii prin rezonanță magnetică [1, 10, 26, 69, 157, 177]. În pofida faptului că în majoritatea

cazurilor diagnosticul de TOB se stabilește pe baza examenului histopatologic extemporaneu sau prin examinarea blocurilor de parafină, fiind un diagnostic histologic, sunt raportate cazuri când diagnosticul a fost stabilit în baza examenului imagistic preoperatoriu [1, 10, 69, 148, 157, 177].

În cazurile unei tumori ovariene nedeterminate la ultrasonografia transabdominală și transvaginală, pentru o caracterizare ulterioară este recomandată imagistica prin rezonanță magnetică pelvină, datorită capacităților sale multiplanare, contrastului excelent al țesuturilor moi și rezoluției spațiale ridicate. Subtipurile histologice ale TOB prezintă caracteristici specifice pe clișeele imagisticii prin rezonanță magnetică care sunt utile în diagnosticul diferențial [26, 69, 135]. Analiza morfologică a clișeele imagisticii prin rezonanță magnetică, care compară TOB cu alte carcinoame ovariene, demonstrează că în carcinoame septurile sunt mai groase, conțin mai multe țesuturi moi, iar proiecțiile papilare sunt mai frecvente. Totuși, aceste elemente nu pot face o diferențiere sigură între aceste tipuri de tumori [1, 10, 69].

TOB seroase conțin componente tumorale solide și mai frecvent au proiecții papilare. TOB mucinoase sunt adesea mai mari, multi-chistice, mai frecvent unilaterale, se pot prezenta cu pseudomixom peritoneal, care poate face dificilă distingerea de carcinomul mucinos malign [69, 84, 140, 166].

Astfel o TOB se suspicionează atunci când o pacientă diagnosticată cu chist ovarian seros sau mucinos înregistrează o modificare a aspectului ecografic al chistului la examinări succesive, de tipul creșterii în dimensiuni, apariției septurilor sau vegetațiilor intrachistice. Din punctul de vedere al diagnosticului paraclinic, nu există elemente specifice care să diferențieze o TOB de altă tumoră ovariană benignă. TOB poate fi suspectată atunci când există cel puțin o caracteristică imagistică care sugerează o malignitate într-o leziune predominant chistică, cu un perete subțire și regulat, papile ramificate sau exofitice, țesut ovarian normal ipsilateral și absența ascitei semnificative, leziunilor peritoneale sau omentale, sau ganglionilor limfatici măriți [1, 26, 44].

Examen histologic. Criteriile histologice rămân unica metodă de distincție între tumorile limitrofe și carcinoamele ovariene invazive [1, 4, 10, 43, 169, 256]. Diagnosticul histologic al TOB este obligatoriu și se bazează pe următoarele criterii, descrise de Hart și Norris și detaliate de Scully: 1) grad înalt de proliferare a celulelor epiteliale cu stratificare celulară, 2) atipii nucleare ușoare sau moderate, 3) activitate mitotică ușor crescută, 4) structură papilară și 5) absența invaziei stromale – criteriul principal de diagnostic diferențial cu carcinoamele ovariene invazive [24, 68, 163, 152, 156, 167, 175].

Examenul histologic confirmă diagnosticul de TOB și implante peritoneale; identifică factorii de prognostic și precizează metoda optimă de tratament.

Markerii serici tumorali. Multe studii au încercat să identifice un marker seric care ar putea distinge TOB de tumorile ovariene invazive și benigne [167].

CA-125 crește (>35 U/mL) doar la 24-61% dintre pacientele cu TOB, inclusiv la 83% dintre femeile cu stadiu avansat (II-IV) și la 40% dintre femeile cu stadiul I al maladiei [24, 50, 91, 115, 157]. Cu toate acestea, în unele studii recente majoritatea femeilor (83%) cu niveluri serice crescute de CA-125 au fost diagnosticate în stadiul FIGO I [94]. În circa 50% dintre paciente, acest parametru este în intervalul normal și rar depășește 100 U/mL [163]. Frecvența creșterii concentrației și valoarea serică medie de CA-125 sunt mai mici în TOB decât la pacientele cu cancer ovarian. Oricum acest marker nu este atât de util în diagnostic, mai ales că se poate suprapune între pacientele cu stadiul I de carcinom ovarian sau mase benigne ale anexelor (endometrioame, abcese sau mioame) și pacientele cu TOB [24, 45, 50, 164].

Studiile au constatat o corelație semnificativă între CA-125 la diagnostic și stadiul FIGO avansat, sugerând că CA-125 poate fi considerat un marker de prognostic al TOB [39, 45]. CA-125 poate fi utilizat în supraveghere și pentru a evalua, în primul rând, severitatea maladiei, deoarece multiple studii au demonstrat că acesta crește mai frecvent în stadiul avansat, decât în stadiul precoce al TOB [44, 50, 127]. Dozarea CA-125 poate fi însă utilă în urmărirea postoperatorie, atunci când valoarea lui a fost crescută preoperator peste normă (>35 U/mL), fiind un factor independent pentru recurența TOB [1, 36, 88, 157].

Cu toate acestea, un studiu retrospectiv recent, realizat pe 286 de paciente cu TOB tratate și supravegheate o perioadă de 10-109 luni, a constatat că nivelul seric de CA-125 poate fi folosit ca marker tumoral pentru a detecta TOB și riscul de recidivă a acestei maladii [118].

CA-19.9 crește (>37 U/mL) la 18,8-48,8% dintre pacientele cu TOB, mai mult în tipul seros, în timp ce nivelul antigenului carcino-embrionar (CEA) crește la 17% dintre paciente și mai mult la cei cu tipul mucinos [50, 91]. Pentru TOB, creșterea preoperatorie a nivelului CA19-9 este mai puțin frecventă decât cea a CA-125. Nivelurile preoperatorii de CA-19.9 cresc concomitent cu dimensiunea și stadiul FIGO al TOB și sunt mai mari în TOB mucinoase [88].

Ratele de pozitivitate ale CEA sunt mai mici decât cele ale CA-125 și CA-19.9 în TOB. Există puține dovezi în literatura de specialitate cu privire la valoarea discriminatorie a nivelurilor serice de CA-19.9 și CEA pentru diferențierea între tumorile ovariene benigne, TOB și tumorile ovariene maligne [88, 177].

Profilul molecular. Două mutații genetice care au fost constant raportate în TOB sunt KRAS și BRAF. Mutațiile KRAS au fost identificate în 17-39% dintre TOB, în timp ce mutațiile BRAF au fost raportate în 23-71%. Având în vedere aceste frecvențe înalte, s-au făcut ipoteze că aceste gene participă în patogeneza TOB: mutațiile KRAS conferă un risc mai mare de recurență

și progresie la carcinomul ovarian de grad scăzut, în timp ce mutațiile BRAF au un efect protector cu atenuarea probabilității de progresare [34].

Microinvazia stromală și extensia peritoneală a TOB. Deși prin definiție în TOB lipsește invazia stromală distructivă, acestea pot fi asociate cu microinvazie stromală, afectare exofitică a suprafeței ovariene, metastaze în ganglionii limfatici (la 14-23% paciente cu TOB și la 25% paciente cu TOB în stadiu avansat) și implante peritoneale non-invazive sau invazive. S-a postulat că TOB originare din ovar au două căi majore de răspândire: una prin migrarea celulelor exfoliate în circulația normală a lichidului peritoneal, iar cealaltă prin sistemul limfatic [27, 30, 52, 68, 69, 108, 156].

Microinvazia stromală reprezintă celule unice sau focare de celule tumorale intrastromale, care sunt foarte mici (până la 5 mm liniar în orice focar unic, alți autori folosesc o limită de 3 mm sau pe o suprafață care nu depășește 10 mm²) și nu provoacă o reacție stromală semnificativă. În practică, focarele de microinvazie nu depășesc, de obicei, 1-2 mm în dimensiunea cea mai mare. Focarele de microinvazie sunt separate de stroma înconjurătoare de un spațiu liber ce nu depășesc 3 mm. Aceste TOB sunt asociate cu un prognostic favorabil. Studiile au constatat că în 10-15% din TOB seroase sunt prezente focare mici de microinvazie stromală [25, 30, 34, 52, 108, 137, 142].

Pacientele cu TOB și afectare exofitică a suprafeței ovariene prezintă un risc foarte mare pentru extinderea peritoneală [30, 84]. Extensia peritoneală a TOB, numite implante, este prezentă în 20-46% din cazuri. Implantele non-invazive (85%) sunt bine circumscrise și delimitate de țesutul benign subiacent, se prezintă cu margini regulate, proliferare epitelială doar a suprafeței peritoneale, sunt similare cu TOB primară și au un prognostic foarte bun. Implantele non-invazive au fost clasificate în desmoplastice sau epiteliale, în baza prezenței sau absenței unei reacții stromale marcate. Implantele invazive (15%) se caracterizează printr-o infiltrare dezordonată a țesutului normal adiacent sau subiacent, se prezintă cu margini neregulate, arhitectură micropapilară și cuiburi solide de celule epiteliale similare cu un adenocarcinom seros de grad scăzut și au un prognostic nefavorabil [25, 30, 68, 84, 137, 142, 166].

Conform opiniei unor savanți, actualmente implantele nu se mai numesc invazive sau non-invazive. Implantele numite anterior „implant non-invazive” sunt numite implante, iar „implantele invazive” sunt considerate o maladie separată, adică carcinom seros de grad scăzut [112].

Potrivit investigațiilor multiple, 3 criterii ar putea fi utilizate pentru diagnosticul de „invazie” în implante: (1) invazia evidentă a țesutului stromal subiacent, (2) prezența unei

arhitecturi micropapilare și (3) cuiburi solide de celule epiteliale delimitate de un spațiu liber sau fisuri [25].

Astfel, deoarece este dificil de diagnosticat TOB preoperator doar în baza examenului imagistic și/sau markerilor tumoral, chirurgul va integra datele obținute intraoperator. Evaluarea tabloului intraoperator și a examenului histologic a secțiunilor congelate intraoperator la paciențele cu TOB este crucială pentru determinarea volumului intervenției chirurgicale: chistectomia sau SOU, stadializarea chirurgicală limitată pentru a păstra fertilitatea sau procedura completă de stadializare. Diagnosticul se bazează pe câteva elemente tradiționale: istoricul clinic al pacientei, caracteristicile macroscopice ale specimenului, examenul citologic și interpretarea microscopică a secțiunilor congelate. Lavajul peritoneal este un indicator sensibil al suprafeței ovariene și implicării peritoneale și poate detecta afecțiunea subclinică extraovariană într-o proporție mare de paciente [38, 82, 113, 136, 139, 152, 157].

Exactitatea diagnosticului secțiunilor congelate a pacientelor cu TOB a fost studiată în mai multe studii retrospective și ratele de acuratețe au variat foarte mult – de la 45% până la 90,6%. Rata mare de cazuri fals-negative sunt determinate, cel puțin parțial, din cauza eterogenității tumorii și prelevării nereprezentative a probelor. Aceasta este probabil motivul pentru numărul redus de examinări ale secțiunilor congelate [38, 82, 113, 136, 139, 152, 157].

Diagnostic diferențial. TOB sunt o entitate distinctă de tumori epiteliale care diferă prin caracteristicile histopatologice, comportamentul clinic și management de tumorile epiteliale benigne și maligne [54, 157].

Caracteristicile distinctive ale TOB de cancerul ovarian sunt: vârsta medie de 40 de ani, aproximativ cu 10-20 de ani mai mică decât la paciențele cu cancer ovarian epitelial; asocierea mai frecventă cu infertilitatea (10-35%); frecvența mai mică a mutației BRCA; majoritatea pacientelor se prezintă într-un stadiu incipient al maladiei (60-70%) comparativ cu carcinomul ovarian (25%), care este diagnosticat de obicei în stadii tardive; prognosticul general și rata de supraviețuire sunt excelente datorită stadiului incipient de prezentare [24, 118, 129, 163, 178].

1.3. Metodele de tratament al pacientelor cu tumori ovariene borderline

În societatea de astăzi, unde vârsta la prima sarcină crește și depășește 30 de ani în multe țări dezvoltate, nu este neobișnuit ca TOB să fie diagnosticată la o pacientă cu dorința de maternitate neîmplinită [102, 124].

În ultimele decenii incidența TOB a crescut și managementul chirurgical s-a modificat de la o abordare radicală la un tratament mai conservator ca urmare a comportamentului biologic mai puțin agresiv și potențialului malign scăzut a maladiei, necesității unei intervenții chirurgicale care

menține fertilitatea și utilizării tot mai frecvente a laparoscopiei. Studii recente au indicat că tratamentul TOB cu preservarea fertilității este bine tolerat și capabil să permită o sarcină viitoare. Cu toate acestea, tratamentul conservator poate crește riscul de recidivă și, uneori, duce la deces. Chirurgia minim-invazivă a devenit abordarea chirurgicală preferată și la majoritatea pacienților cu recurențe, deoarece doar o minoritate de recidive evoluează la cancer invaziv [33, 42, 47, 65, 93, 112, 153, 169].

Diagnosticul de TOB nu poate fi determinat înainte de intervenția chirurgicală. Tratamentul de bază și, în cele mai multe cazuri, tratamentul exclusiv a TOB este cel chirurgical. Evaluarea chirurgicală este necesară pentru a exclude prezența leziunilor extrapelvine și pentru realizarea diferențierii între implantele invazive și cele non-invazive. Obiectivele tratamentului chirurgical sunt citoreducția completă, pe de o parte, și stadializarea chirurgicală, pe de altă parte. Deoarece TOB apar la femei tinere, frecvent nulipare, de vârstă fertilă, conduita terapeutică va depinde atât de stadiul maladiei, cât și de necesitatea de prezervare a funcției ovariene și a fertilității. Trebuie menționat faptul că stadializarea TOB se suprapune cu stadializarea FIGO a tumorilor maligne ovariene invazive [1, 4, 10, 24, 67, 113, 167].

Managementul optim intraoperator include rezecția TOB, examinarea secțiunii congelate și luarea în considerare a stadializării chirurgicale cuprinzătoare. Managementul chirurgical optim și stadializarea TOB sunt controversate – sunt aplicate abordări chirurgicale diferite pentru tratamentul acestor maladii [31, 59, 74, 75, 163, 168]. Din punct de vedere istoric, managementul standard al TOB este citologia după lavajul peritoneal, histerectomia, SOB, omentectomia, rezecția completă a leziunilor peritoneale macroscopice. În tipul mucinos trebuie efectuată apendicectomia pentru a exclude implantele ovariene [24, 107, 127, 138].

Până acum, strategia de tratament chirurgical a TOB nu este clară și nu este unificată, iar unele ghiduri afirmă tratamentul chirurgical pentru TOB la fel ca tratamentul de stadializare pentru carcinomul ovarian invaziv, inclusiv chimioterapia, radioterapia și limfadenectomia sistematică [167].

La momentul actual, opțiunile terapeutice ale TOB includ tratamentul chirurgical, inclusiv tratamentul chirurgical cu păstrarea fertilității, tratamentul adjuvant de primă linie – chimioterapia și radioterapia [10, 138, 146, 167].

Deși nu există consens, chimioterapia postoperatorie se recomandă pentru paciențele cu TOB cu implantate invazive, indiferent de subtipul histologic, deoarece implantele peritoneale invazive sunt echivalente cu carcinomul seros de grad scăzut. Chimioterapia adjuvantă este adesea rezervată pentru paciențele cu implantate invazive, tumoră reziduală voluminoasă, nerezecabilă sau cu evoluție progresivă clinic. Conform opiniei altor savanți, chimioterapia postoperatorie se

administrează doar pacientelor cu TOB seroase cu implante invazive, în cazuri selectate [53, 84, 162, 174, 176].

Discuțiile apar asupra indicațiilor tratamentului chirurgical ales, conservator sau radical. TOB apar ca o masă tumorală ovariană ce poate ridica la examinarea macroscopică suspiciunea de neoplazie. Caracteristicile imagistice împreună cu nivelurile CA-125, vârsta pacientei și dimensiunea masei, determinate preoperator, sunt instrumentele cele mai frecvent utilizate pentru a ghida managementul chirurgical al unei mase ovariene suspecte. În plus, deciziile chirurgicale se stabilesc intraoperator în funcție de diagnosticul histologic la examenul secțiunilor congelate. În funcție de vârsta pacientei, se poate practica chistectomie sau anexectomie cu examen histopatologic extemporaneu [1, 8, 9, 44, 107, 152, 157].

După confirmarea histopatologică a diagnosticului, tratamentul chirurgical al TOB este similar cu cel al cancerului ovarian, cu excepția limfadenectomiei. Cu toate acestea, stadializarea completă, inclusiv lavajul peritoneal, omentectomia infracolică și biopsiile peritoneale aleatorii, rămâne un subiect controversat și nu este întotdeauna aplicată în practica reală, în special în cazul TOB în stadiu incipient [1, 8, 9, 31, 44, 152, 157].

În fazele inițiale, la femeia care dorește păstrarea fertilității sau evitarea efectelor menopauzei premature se practică chirurgia conservatoare – anexectomie unilaterală – atunci când tumora este limitată la un singur ovar și nu sunt prezente diseminări peritoneale. În urma tratamentului conservator – anexectomie unilaterală – pacientele necesită supraveghere periodică la 6 luni, atât clinic, cât și imagistic, pe o perioadă de circa 5 ani. Tot în cadrul tratamentului conservator se ia în discuție practicarea chistectomiei ovariene, aceasta prezentând avantaje în ceea ce privește fertilitatea ulterioară. În cazul tumorilor ovariene bilaterale în stadiu incipient, atitudinea terapeutică de urmat este de anexectomie unilaterală de partea mai afectată și chistectomie de partea controlaterală. Și în acest tip de intervenție conservatoare este păstrată funcția reproducătoare a pacientei [1, 26, 56, 107, 114, 126, 161]. 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 [62, 86, 106, 113, 114, 160].

Astfel, chirurgia conservatoare, comparativ cu tratamentul radical, păstrează fertilitatea și funcția hormonală, fără diferență în supraviețuirea globală, dar cu un risc crescut de recidivă [43, 90, 93, 102, 113, 114, 153].

Tratamentul non-conservativ implică practicarea anexectomiei bilaterale, cu sau fără histerectomie asociată. Totuși, tratamentul standard în cazul selectării variantei non-conservative, chiar și în fazele inițiale, constă în histerectomie totală, cu anexectomie bilaterală, și se aplică

tuturor pacientelor care nu doresc păstrarea fertilității. Intervenția chirurgicală radicală sau stadializarea chirurgicală completă – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie infracolică, lavaj peritoneal, biopsii multiple peritoneale și îndepărtarea oricăror formațiuni suspecte – rămâne un subiect controversat. Unii savanți o consideră utilă doar la pacientele de vârstă înaintată, cu stadiu avansat sau cu progresare semnificativă a maladiei. Totuși, ea este necesară în special pentru depistarea implantelor la distanță, prezența lor impunând chimioterapia adjuvantă, bazată pe derivați de platină. Aceasta se va efectua doar în cazul pacientelor cu TOB în stadiul III sau IV. În cazul tumorilor mucinoase, tratamentul standard cuprinde și apendicectomia, indiferent că se optează sau nu pentru preservarea funcției hormonale și reproductive ovariene [1, 21, 26, 46, 72, 143, 151].

Lavajul peritoneal primar și biopsiile peritoneale multiple sunt recomandate pentru a realiza o inițială stadializare chirurgicală completă când este diagnosticată histologic o TOB sau este suspectată pe imagistica preoperatorie [155].

În general, managementul TOB, în primul rând intervenția chirurgicală primară (conservatoare sau radicală), este personalizat (individualizat) și depinde de vârsta femeii, dimensiunea masei ovariene, tipul și stadiul maladiei, dorințele reproductive, extinderea și natura implantelor peritoneale (invazive sau non-invazive) [22, 39, 58, 117, 121, 163, 171].

Tratamentul chirurgical radical. Nu există un tratament chirurgical standardizat pentru pacientele cu TOB, dar recomandările pentru tratamentul chirurgical al TOB sunt similare cu cele pentru cancerul ovarian. Astfel, la femeile care și-au îndeplinit dorințele de reproducere, chirurgia radicală standard include explorarea cavității abdominale pentru stadializarea completă a maladiei, histerectomia totală cu SOB, omentectomia inframezocolică, rezecția leziunilor macroscopice suspecte, limfadenectomia, lavajul peritoneal și biopsiile peritoneale multiple ca piatră de temelie a unui tratament de succes. În plus, în cazurile de TOB mucinoasă, se efectuează apendicectomia pentru a exclude implantele ovariene. Realizarea acestei metode este posibilă doar prin laparotomie [27, 34, 68, 81, 113, 128, 173].

Cu toate acestea, limfadenectomia pelvină și paraaortică nu este considerată necesară, deoarece nu influențează comportamentul terapeutic ulterior, nu ameliorează semnificativ ratele de recidivă, nu are niciun efect asupra supraviețuirii și nu are o valoare prognostică. Deși implicarea ganglionilor limfatici nu are nici o valoare prognostică, aceștia pot servi drept locuri de recidivă și progresare în tumori maligne [26, 34, 68, 80, 81, 117, 173].

Din dovezile recente, apendicectomia nu oferă niciun avantaj asupra supraviețuirii pacientelor cu TOB [26, 82, 117]. În forma mucinoasă a TOB, un apendice anormal din punct de

vedere macroscopic trebuie excizat. În cazul aspectului normal al apendicelui, dovezile nu susțin efectuarea apendicectomiei ca parte a procedurii de stadializare chirurgicală [26, 46, 80, 95, 176].

Conform rezultatelor unor studii de amploare, extensia stadializării chirurgicale la paciențele cu TOB, inclusiv prelevarea sau disecția ganglionilor limfatici sau apendicectomia, ca parte a acestui proces, nu au niciun efect asupra ratei de recidivă și supraviețuirii. Chiar dacă mai multe studii indică că stadializarea chirurgicală completă nu trebuie efectuată la paciențele cu TOB, pentru a ajunge la o concluzie clară sunt necesare studii prospective randomizate pe eșantioane mari de pacienți [31, 80, 82, 113, 117, 152, 173].

Unele studii și meta-analize au indicat un risc redus de recurență printre paciențele cu TOB cu stadializare chirurgicală completă. Cu toate acestea, nu există diferențe semnificative între grupuri privind mortalitatea, ratele de supraviețuire pe termen lung [81]. Astfel, savanții sugerează că intervenția chirurgicală de stadializare completă ar trebui să fie considerată ca standard de tratament pentru paciențele cu TOB în stadiu avansat, dar nu în stadiul I. Cu toate acestea, TOB în stadiul avansat (FIGO II-III), efectuarea stadializării chirurgicale sau nu, omentectomia și limfadenectomia nu au fost factori de prognostic independenți pentru recurența afecțiunii [31, 81].

Stadializarea completă la paciențele cu TOB în stadiul I poate fi omisă în cazul: (1) peritoneului „normal” în timpul intervenției chirurgicale inițiale; (2) lipsei unui model micropapilar și (3) acceptul pacientei pentru supraveghere cu atenție [31, 81].

Tratamentul chirurgical conservator. Întrucât un număr semnificativ de pacienți cu TOB au dorință de păstrare a reproducerii, intervenția chirurgicală cu păstrarea fertilității (conservarea uterului și țesutul ovarian în una sau ambele anexe) poate fi o opțiune de tratament viabilă la paciențele cu implante non-invazive cu condiția ca acestea vor fi îndepărtate complet. Paciențele cu FIGO stadiul I (fără implante peritoneale) și vârsta sub 40 de ani sunt candidați buni pentru acest tip de intervenție chirurgicală [2, 34, 90, 114, 153, 161, 172]. 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 [34, 86, 112, 113, 114, 116, 160].

Pentru femeile sub 40 de ani care doresc să aibă copii și prezintă o TOB în stadiile II și III (cu implante peritoneale), tehnica chirurgicală va varia în funcție de invazivitatea implantelor: 1) implantele non-invazive sunt benigne, astfel încât chirurgia conservatoare poate fi utilizată în siguranță atâta timp cât se efectuează rezecția totală a peritoneului; 2) prezența implantelor invazive este considerată al doilea, după maladia reziduală post-tratament, cel mai relevant factor pentru un prognostic nefavorabil, deși majoritatea acestor implante rămân stabile sau dispar atunci

când tumora primară este îndepărtată. Pentru pacientele cu implante invazive este de preferat intervenția chirurgicală radicală cu rezecția completă a implantelor [22, 34, 41, 51, 113, 115].

Nu este necesară o procedură chirurgicală radicală, este suficientă doar o supraveghere foarte atentă dacă sunt îndeplinite următoarele criterii: 1) explorarea macroscopică completă a cavității abdomino-pelviene; 2) leziunea borderline se află în interiorul unui chist; 3) nu există vegetații pe partea exterioară a chistului; 4) după rezecție, marja sănătoasă este suficientă (țesutul între leziune și secțiunea chirurgicală este sănătos) și 5) a fost efectuată o monitorizare suficientă [149, 180].

Există două tipuri de chirurgie conservatoare: SOU și chistectomia ovariană unilaterală cu sau fără chistectomie ovariană controlaterală (chirurgie ultra-conservatoare). Metoda include și stadializarea (omentectomia, lavajul peritoneal și biopsiile peritoneale multiple, histerectomia nu este necesară pentru subtipurile seroase și mucinoase, cu excepția cazului în care uterul este implicat de tumoare). Chirurgia cu păstrarea fertilității reprezintă o alternativă valoroasă la un număr de paciente tinere care doresc să-și păstreze fertilitatea [27, 44, 74, 89, 102, 113, 117].

Cu toate acestea, este încă controversat dacă se preferă chistectomia sau salpingo-ooforectomia. În două revizuri sistematice ale literaturii și meta-analize mari cu 2921 și 1839 de paciente cu TOB, care au suferit o intervenție chirurgicală de menținere a fertilității, autorii au raportat o creștere semnificativă a ratei de recurență în grupul cu chistectomie, comparativ cu grupul cu salpingo-ooforectomie, fapt determinat de leziuni ovariene reziduale sau rupturi intraoperatorii a chistului. În pofida acestui fapt, nu a existat nicio diferență semnificativă între ratele sarcinii postoperatorii la pacientele din ambele loturi de studiu [44, 172].

Chistectomia laparoscopică poate avea mai multe șanse de a menține fertilitatea unei femei în comparație cu anexectomia, datorită îndepărtării unui volum mai mic de țesut ovarian. Cel mai mare pericol este riscul țesuturilor tumorale reziduale. Prin urmare, chistectomia ar trebui rezervată pacientelor cu tumoră bilaterală (cu antecedente de SOU) pentru a păstra cel puțin o parte din țesutul ovarian și/sau la pacientele cu un singur ovar (antecedente de anexectomie) [42, 113, 130, 150, 161].

Conform opiniei savanților, biopsia ovarului controlateral cu aspect normal trebuie evitată, deoarece aceasta poate conduce la formarea aderențelor peritoneale sau la afectări nedorite ale rezervei ovariene cu un impact negativ asupra fertilității. Biopsia ar trebui efectuată doar la pacientele cu implicare ovariană bilaterală, chistectomie ovariană unilaterală sau bilaterală, SOU cu chistectomie controlaterală [24, 74, 107, 149, 150, 167].

SOB este preferată la pacientele cu TOB masiv, în care preservarea unei părți a ovarului nu este posibilă [24, 163].

Tratamentul conservator nu are un efect dăunător asupra prognosticului femeilor cu TOB cu condiția identificării factorilor de prognostic nefavorabil (vârsta, depistarea TOB în postmenopauză, stadiul avansat al maladiei, tumoră bilaterală voluminoasă inițială cu implicarea masivă a ambelor ovare, apariția implantelor peritoneale invazive, tipul histologic seros, TOB apărut la femeile tratate radical) și supravegherii atente [58, 98, 121, 150].

Puține studiile s-au concentrat în mod special pe tratamentul conservator cu păstrarea fertilității la paciențele cu TOB în stadiu avansat [78, 86, 106].

O revizuire sistematică a literaturii a evaluat un lot din 733 de paciente cu TOB, inclusiv majoritatea pacientelor – 516 (70,4%) – în stadiul IA, 345 (47,1%) de paciente cu intervenții chirurgicale conservatoare și 388 (52,9%) – cu intervenții chirurgicale radicale. Ratele de recurență au fost similare în loturile cu chirurgie conservatoare și cu chirurgie radicală (10,5% și 8,7%, respectiv; $p > 0,05$). Nu au fost constatate diferențe în loturile de studiu în supraviețuirea după tratament (de la intervenția chirurgicală primară până la depistarea recurenței) și supraviețuirea generală (de la intervenția chirurgicală primară până la deces). Mai mult, administrarea chimioterapiei adjuvante pentru stadiul tumoral IC sau mai mare nu a fost un factor de prognostic independent pentru supraviețuirea după tratament și supraviețuirea generală [75].

Autorii au concluzionat că paciențele supuse intervenției chirurgicale conservatoare nu au prezentat rate mai mari de recurență și nu s-a redus durata de supraviețuire. Stadializarea chirurgicală detaliată, inclusiv prelevarea sau disecția ganglionilor limfatici, apendicectomia și histerectomia, nu au fost benefice în managementul chirurgical al TOB. Chirurgia radicală și stadializarea chirurgicală completă nu trebuie efectuată în mod obișnuit la paciențele cu TOB. Aceste constatări sunt importante și datorită faptului că acest studiu este multicentric și este realizat o perioadă îndelungată de timp [75, 82, 117].

O meta-analiză, care a inclus 4 studii cu 74 de paciente cu TOB, și alte 2 studii retrospective cu TOB seroase, au evaluat rezultatele intervenției chirurgicale cu preservarea fertilității la paciențele cu TOB de grad avansat – II și III (cel puțin la paciențele cu implante non-invazive). Comparativ cu chirurgia radicală, în lotul pacientelor cu intervenție chirurgicală conservatoare rata recurenței a fost semnificativ mai mare, dar fără nici un impact asupra ratei de supraviețuire și cu rezultate favorabile de fertilitate în ambele loturi de studiu [78, 87, 106, 114].

Astfel, studiile realizate susțin eficiența tratamentului conservator pentru TOB 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. Cu toate acestea, siguranța și fezabilitatea acestei metode necesită mai multă explorare. Sunt necesare studii prospective pe eşantioane mai mari de paciente cu TOB, inclusiv cu stadiu avansat (II-III), cu o urmărire mai îndelungată pentru a constata eficiența metodei, riscul pe termen lung și pentru a evita rezultatele nefavorabile [33, 41, 64, 86, 106, 116, 160].

Așadar, SOU oferă un tratament terapeutic sigur pentru TOB la femeile care doresc să păstreze fertilitatea și trebuie să fie considerată ca prima opțiune a tratamentului care menține fertilitatea și pentru implicarea masivă a parenchimului ovarian, atunci când nu este posibilă conservarea țesutului ovarian sănătos, iar chistectomia ovariană trebuie luată în considerare pentru femeile cu un ovar sau cu tumori bilaterale care doresc să păstreze potențialul fertil și sunt dispuse să se supună unor examinări de supraveghere atente și îndelungate [56, 150, 161].

Rezultatele altor studii sugerează că SOU este de preferat pentru pacientele cu TOB unilaterale, când ovarul controlateral este prezent și normal, pentru a obține rezultate oncologice mai favorabile și o rată satisfăcătoare a sarcinii. Dimpotrivă, chistectomia bilaterală, abordarea ultra-conservatoare, trebuie selectată de preferință pentru pacientele cu TOB bilaterale [64, 68, 89].

Abordul laparoscopic. Îmbunătățirile recente a metodelor minim-invazive și utilizarea în creștere a laparoscopiei în oncologie a condus la o schimbare a abordului chirurgical pentru TOB. Mai multe studii au raportat rezultatele tratamentului TOB după laparoscopie și a comparat aceste constatări cu rezultatele după laparotomie. Actualmente, laparoscopia a devenit o alternativă pentru tratamentul femeilor cu TOB. Avantajele laparoscopiei, comparativ cu laparotomia, sunt examinarea completă detaliată a cavității abdominale prin magnificație, reducerea ratei de aderențe, minimizarea invazivității chirurgicale, reducerea morbidității cu un prognostic favorabil și ameliorarea calității vieții. Dezavantajele sunt riscul crescut de ruptură a capsulei chistului cu diseminarea celulelor tumorale, îndeosebi în tumorile de dimensiuni mari (diametrul >10 cm), contaminarea peretelui abdominal, metastaze la nivelul portului laparoscopic, stadializare incompletă și rată mai mare de recurență [34, 42, 71, 120, 131, 143, 150].

Numeroase studii au demonstrat avantajul abordului laparoscopic pentru managementul chirurgical al TOB. Chirurgia laparoscopică a arătat rezultate chirurgicale mai favorabile, inclusiv reducerea timpului operator, duratei de spitalizare, volumului de hemoragie, numărului de transfuzii, perioadei de recuperare postoperatorie și ratei de complicații perioperatorii, ameliorarea calității vieții, rezultate cosmetice și obstetricale mai bune [24, 34, 42, 117, 120, 146, 149].

Laparoscopia, comparativ cu laparotomia, nu a demonstrat un impact negativ în ceea ce privește rata de recurență, supraviețuirea și fezabilitatea managementului chirurgical al TOB. Dacă

intervenția este posibilă fără risc de ruptură tumorală, abordarea laparoscopică este considerată opțiune fezabilă, atractivă, sigură și recomandată, indiferent de stadiul FIGO al maladiei. Mai mult, morbiditatea scăzută și rata redusă de aderențe sunt esențiale pentru rezultate de o calitate superioară pentru femeile tinere care doresc să-și păstreze potențialul fertil. Deși, sunt raportate recidive după acest tip de tratament, acestea pot fi detectate cu o supraveghere atentă și tratate eficient [27, 42, 58, 65, 149].

Așadar, tratamentul laparoscopic conservator al TOB este o opțiune terapeutică adecvată și rezonabilă pentru femeile tinere cu maladie în stadiu incipient sau avansat (II-III cu implantate peritoneale non-invazive cu dimensiunea <5 mm), care doresc să-și păstreze potențialul fertil, deoarece rezultatele fertilității sunt încurajatoare. Recidive apar după acest tip de tratament, însă leziunea recurentă poate fi depistată prin supraveghere atentă și tratată eficient. Din aceste motive, selectarea minuțioasă a pacienților pentru tratamentul laparoscopic și supravegherea atentă și îndelungată sunt 2 elemente cheie pentru eficiența acestei metode [42, 150, 161, 180].

Pacientele cu TOB în stadiu avansat, asociată cu numeroase implantate și/sau cu implantate cu dimensiunea >5 mm și/sau cu implantate invazive sunt tratate, de obicei, prin laparotomie, metodă mult mai sigură în astfel de cazuri. Chirurgii sunt mai reticenți să propună un tratament conservator pacienților cu astfel de TOB [42, 150, 161, 180].

Tratamentul postoperator al TOB.

Terapia adjuvantă. Astăzi, nu există niciun beneficiu dovedit al terapiei adjuvante (chimioterapie sau radioterapie) chiar și în stadiul avansat al maladiei cu prezența implantelor invazive [22, 24, 68, 117, 144, 152, 173]. Terapia adjuvantă nu îmbunătățește supraviețuirea globală, dimpotrivă, crește morbiditatea și mortalitatea asociate cu aceste tratamente [24, 39, 68, 117, 154, 173].

Până în prezent, problema utilizării chimioterapiei în tratamentul TOB rămâne controversată. Indicațiile terapiei adjuvante sunt reprezentate de caracteristicile implantelor peritoneale (implante peritoneale invazive), persistența tumorii reziduale după intervenția chirurgicală, progresarea clinică a maladiei și rezultatele citometriei în flux care sugerează malignitate [21, 50, 98, 146, 167, 173].

O meta-analiză a evaluat 13 studii care a inclus 4965 de paciente cu TOB. În funcție de prevalența bolii, au fost observate implantate non-invazive în 592 de cazuri, implantate invazive – la 244 de paciente, iar la 77 de paciente nu s-a stabilit geneza implantelor. Doar tratamentul chirurgical a fost efectuat la 2206 paciente. Nu a existat nici o diferență în supraviețuire în grupul chirurgical și în grupul cu terapie adjuvantă cu chimioterapie [21].

Altă analiză retrospectivă a evaluat avantajele și dezavantajele tratamentului adjuvant pentru TOB. Au fost analizate în total 7 studii cu 372 de cazuri. În 6 studii (n=340), după tratamentul chirurgical au fost efectuate chimioterapie, iradiere pelviană sau terapie radioizotopică intraperitoneală. Au fost supravegheate timp de 15 ani 87% dintre paciente cu stadiul I al maladiei. În general, supraviețuirea după tratamentul chirurgical și după tratamentul combinat (chirurgical și adjuvant) a fost similară, cu excepția unui studiu (n=66), în care chimioterapia a agravat semnificativ supraviețuirea. Deși, autorii nu au găsit dovezi care să susțină utilizarea unor metode suplimentare de tratament, cum ar fi chimioterapia și radioterapia la pacientele cu TOB, au concluzionat că chirurgia conservatoare trebuie utilizată pe scară largă în cazurile în care pacientele doresc să mențină fertilitatea [21].

Un studiu prospectiv randomizat care a evaluat tratamentul adjuvant, a analizat 55 de paciente cu TOB în stadiul IA și IB cu tratament chirurgical conservator cu păstrarea unuia sau ambelor ovare. Autorii au concluzionat că doar tratamentul chirurgical este la fel de eficient ca și tratamentul adjuvant la pacientele cu tumori ovariene borderline în stadiul I și II [21].

Astfel, chimioterapia adjuvantă (pe bază de cisplatină) sau radioterapia nu sunt necesare pentru pacientele cu TOB în stadiul I și sunt discutabile la pacientele cu TOB în stadiu avansat. Deși peste 90% dintre TOB sunt cu receptori pozitivi pentru estrogen, rolul hormonoterapiei în tratamentul acestor maladii, de asemenea, este controversat [22, 129, 145, 146, 173].

Tratamentul recidivelor. În cazul recurențelor nu există un tratament standard. Deoarece un număr destul de mare de paciente cu TOB recurentă sunt de vârstă reproductivă, a doua intervenție chirurgicală care păstrează fertilitatea devine o problemă din ce în ce mai importantă atunci când discutăm despre opțiunea de tratament. În cazul unei recidive localizate la o pacientă care dorește păstrarea potențialului de fertilitate, se poate lua în considerare tratamentul conservator, care permite o rată satisfăcătoare a sarcinii spontane, un risc mai mare de recurență, dar fără niciun impact asupra supraviețuirii, și necesită o supraveghere atentă pentru a detecta recidiva [1, 48, 155, 161, 170]. Chistectomia și/sau SOU este o procedură sigură pentru pacientele cu TOB recurente în stadiul I care necesită păstrarea organelor reproductive și poate atinge o rată ridicată a sarcinii postoperatorii și a nașterii cu copii vii [161, 170].

Deoarece recidivele sunt, de obicei, benigne, pacienta cu TOB poate fi tratată prin intervenții chirurgicale conservatoare repetate cu prognostic excelent. În unele cazuri, aceasta poate fi urmată de o intervenție chirurgicală definitivă după sarcini reușite [48, 58, 68, 70, 106, 113, 150].

Riscul de recurență a TOB poate fi prezis cu exactitate cu ajutorul scorului riscului de recurență, astfel încât femeile cu risc crescut pot beneficia de tratament chirurgical adaptat [123].

Procedura de restadializare. Conform rezultatelor unui studiu retrospectiv, procedura de restadializare după o intervenție chirurgicală primară incompletă nu pare să aibă un impact semnificativ asupra managementului pacienților diagnosticate cu TOB, în special în subtipul mucinos și stadiul FIGO mai mare decât I [31].

Conform opiniei unor savanți, doar câteva situații ar putea argumenta în favoarea intervenției chirurgicale de restadializare: TOB mucinoase tratate prin chistectomie, forma micropapilară adesea asociată cu implante peritoneale, microinvazia, excizia incompletă a implantelor peritoneale și natura nedeterminată a implantelor peritoneale [31].

În rezultatul analizei literaturii de specialitate contemporane am constatat că complexitatea procedurii chirurgicale include: 1) chirurgia conservatoare – limitată la chistectomie sau anexectomie cu păstrarea țesutului neimplicat, cu sau fără stadializare suplimentară; 2) stadializare chirurgicală limitată – histerectomie totală și SOB, cu sau fără prelevare peritoneală limitată suplimentară; 3) stadializare chirurgicală completă – histerectomie totală, SOB, biopsii peritoneale pelvine și abdominale, omentectomie, prelevarea ganglionilor limfatici retroperitoneali și lavaje citologice [105].

În tratamentul TOB trebuie luate în considerare următoarele principii practice fundamentale:

- 1) TOB se prezintă similar altor tipuri de mase în anexe; chirurgia este tratamentul primar, iar abordarea chirurgicală (deschisă sau minim invazivă) este individualizată;
- 2) pentru femeile de vârstă reproductivă, preoperator se recomandă consiliere pentru păstrarea fertilității;
- 3) deoarece majoritatea TOB sunt limitate la ovar(e), intervenția chirurgicală cu menținerea fertilității este fezabilă la o proporție mare de femei de vârstă reproductivă;
- 4) chiar dacă există afectare ovariană bilaterală, intervenția chirurgicală cu menținerea fertilității poate fi fezabilă cu chistectomii ovariene bilaterale plus SOU;
- 5) limfadenectomia de rutină nu este recomandată ca parte a stadializării chirurgicale;
- 6) în cazul constatării la intervenția chirurgicală a extinderii extraovariene a TOB, obiectivul este chirurgia maximă de citoreducție;
- 7) tratamentul postoperator adjuvant este recomandat doar pentru paciențele cu tumori seroase borderline și implante peritoneale invazive;
- 8) în cazul recidivei TOB, tratamentul standard este doar intervenția chirurgicală;
- 9) în cazul recidivei cu carcinom invaziv, tratamentul include intervenția chirurgicală secundară și chimioterapia;

- 10) doar recidiva, microinvazia stromală sau carcinomul intraepitelial sunt indicații pentru intervenția chirurgicală radicală de finalizare după tratamentul conservator [24, 39, 46, 96].

1.4. Prognosticul și profilaxia tumorilor ovariene borderline

Recidive. Deși TOB au un prognostic excelent, ele nu sunt scutite de riscul de recidivă. Majoritatea TOB sunt comparabile cu chisturile benigne, dar 10-15% pot dezvolta un comportament clinic agresiv, au potențialul de a se extinde dincolo de ovare și au capacitatea de a recidiva sub formă de carcinoame, rezultând un prognostic nefavorabil pentru pacientă [34, 52, 155].

Evoluția clinică a TOB este cel mai adesea benignă cu un prognostic excelent când este limitată la ovar, excepție făcând afecțiunea cu implantate peritoneale invazive care poate evolua similar tumorilor maligne [3, 34, 103, 140, 159]. În general, TOB au un prognostic bun cu rate scăzute de recurență, chiar și atunci când se prezintă ca tumori în stadiu avansat, sunt tratate inadecvat și în cazurile de tratament conservator [40, 128].

Aneuploidia ADN, stadiul FIGO, tipul histologic (în special tipul seros, forma micropapilară), prezența microinvaziei, tipul implantelor (invazive), stadializarea chirurgicală incompletă, tumora reziduală și vârsta la diagnostic au fost cei mai importanți factori independenți cu semnificație prognostică. Pentru pacientele cu TOB seroase în stadiu avansat (FIGO II-III), unicul factor de prognostic este tipul histologic de implant peritoneal [74, 89, 103, 117, 153, 156].

Ratele generale de recurență a TOB sunt 3-10%, în timp ce stadiile avansate ale maladiei sunt asociate cu rate relativ ridicate de recurență (în creștere la 25%). Ratele de recurență raportate în literatură după intervenția chirurgicală radicală sau conservatoare pentru TOB în stadiu avansat variază semnificativ: 5,4-30,8% și 23,8-66,7%, respectiv [103, 157].

Dovezile sugerează că recurența este de 2-5 ori mai mare după chirurgia conservatoare în comparație cu chirurgia radicală. Rata globală de recurență după intervenția chirurgicală radicală a fost de 0-5%, iar după intervenția chirurgicală cu menținerea fertilității – de 10-20% [22, 27, 68, 93, 141, 147]. Ratele de recidive după SOB variază între 0% și 20%, după chistectomie – între 12% și 58% și după chirurgia radicală – între 2,5% și 5,7% [68, 93, 113, 116, 117, 152, 167].

Într-un studiu multicentric, care a inclus 313 paciente cu TOB în stadiul I, ratele de recurență au fost 30,3%, 11% și 1,7% după chistectomie, SOU și SOB, respectiv. Astfel, recidivele au fost mai frecvente după chistectomie decât după SOU ($p=0,0001$) și SOB ($p=0,0001$) [110, 130].

Pentru pacientele cu TOB în stadiul incipient (stadiul FIGO I), recurența extraovariană apare doar în 2% din cazuri, comparativ cu 20% printre pacientele cu maladie avansată (stadiile FIGO II-III) [68].

Risc mare de recidivă după tratamentul conservator apare în cazurile de TOB cu implantate invazive – 15-30%. De aceea, în stadiile avansate nu sunt recomandate tipurile de intervenții chirurgicale conservatoare [167, 179]. Circa 8-33% dintre pacientele cu TOB cu implantate non-invazive și 0-83% dintre pacientele cu TOB cu implantate invazive dezvoltă recidive [35].

În mod similar, rata de recurență la pacientele cu TOB cu stadializare chirurgicală incompletă a fost de 22%, comparativ cu 2% după stadializarea completă, 14,9% la pacientele cu TOB în chirurgia conservatoare efectuată prin laparoscopie, comparativ cu 7,7% prin abordul deschis [27, 32].

O revizuire sistematică a relevat că 37% din recidive sunt diagnosticate în primii 2 ani, 31% în anii 2-5, iar 32% dintre paciente prezintă recidive mai târziu de 5 ani după diagnostic, inclusiv 10% apar după 10 ani [33].

Cel mai frecvent loc de recurență în TOB după intervenția chirurgicală conservatoare este ovarul controlateral. Recidiva este, din punct de vedere histologic, tot o tumoră borderline, nu carcinom ovarian invaziv, ușor de vindecat și cu un prognostic excelent. De asemenea, recurența apare mai precoce după chistectomie ovariană decât după SOU. Totuși, în pofida acestor date, nu a putut fi demonstrat impactul negativ al chistectomiei asupra supraviețuirii la distanță. Există studii care raportează rate similare de recurență pentru pacientele la care s-a practicat chistectomia și anexectomia. În ceea ce privește fertilitatea după tratamentul conservator al TOB, aceasta este mai mare după chistectomie [1, 24, 56, 64, 68, 116, 124].

Mai multe studii, inclusiv un studiu multicentric de amploare, au analizat factorii de risc pentru evoluția progresivă și recidiva TOB. Procedurile chirurgicale conservatoare, ruptura chistului, stadiu avansat FIGO, microinvazia și implantatele peritoneale sunt factori predictivi independenți ai recidivei TOB. Pentru intervenția chirurgicală conservatoare, vârsta la diagnostic, nuliparitatea, stadiul avansat FIGO, dimensiunea tumorii >50 mm, prezența implantelor peritoneale, prezența componentei micropapilare pentru tumorile seroase, microinvazia în tumora primară, stadializarea incompletă sau masa tumorală reziduală au influențat apariția recidivei TOB [37, 52, 105, 108, 124, 131, 143].

Supraviețuire. TOB au prognostic global excelent pe termen lung, care depinde de tipul histologic al tumorii, de stadializare și de tipul de intervenție chirurgicală realizat [98, 110]. În general, supraviețuirea la 10 ani atinge 90%, iar rata de recidivă – până la 15-20% din cazuri. În funcție de stadiul FIGO la momentul stabilirii diagnosticului, rata de supraviețuire la 5 și 10 ani

reprezintă 99-100% și 97% pentru pacientele diagnosticate în stadiul I, 98% și 90% pentru stadiul II, 96% și 88% pentru stadiul III și 77% pentru stadiul IV [1, 5, 8, 9, 21, 117, 123]. În stadiile II-IV supraviețuirea este direct proporțională cu creșterea stadiului maladiei și prognosticul se înrăutățește: 10-30% vor prezenta recidive și aproximativ 10% vor deceda din cauza tumorii [21, 51, 105, 150].

În ceea ce privește rata de supraviețuire de 10 ani, aceasta scade la 90-95%, în funcție de tipul histologic al tumorii [1, 5, 8, 9, 21, 88]. TOB seroase cu caracteristici micropapilare au fost asociate mai puternic cu implantele invazive și scăderea supraviețuirii globale. Microinvazia stromală în tumora primară a fost, de asemenea, corelată cu rezultatul advers, independent de stadiul bolii, arhitectura micropapilară și tipul de implant [37, 105].

Studiile anterioare au constatat că circa 20% dintre femeile cu TOB decedează. Investigațiile mai recente au constatat o rată mai mică a mortalității – sub 10%. Această ameliorare se datorează, probabil, studiului mai detaliat al maladiei, evaluării mai eficiente a factorilor de risc și, prin urmare, depistarea precoce a pacientelor cu risc crescut [52]. Rata mortalității la pacientele cu TOB și implantate non-invazive și invazive este de 4,7% și 34%, respectiv [58].

Conform datelor literaturii de specialitate, vârsta pacientelor, leziunea reziduală și prezența implantelor invazive sunt considerați cei mai semnificativi factori de prognostic, care influențează supraviețuirea [21, 51, 105, 150]. În cazul pacientelor cu TOB în stadiu avansat, cei mai importanți factori de prognostic sunt caracteristica histologică a implantelor (non-invazive sau invazive) și prezența tumorii reziduale după procedura chirurgicală [150].

Antecedentele de maladii benigne ovariene sau mamare, nivelele crescute de CA-125 sau CA19-9, metoda de intervenție chirurgicală, rezeckia mai amplă a epiplonului, stadiul FIGO, sarcina postoperatorie și reintervenția au fost asociate independent cu supraviețuirea fără recidivă a TOB ($p < 0,05$) [86].

Fertilitate. Conform literaturii de specialitate, rata sarcinii spontane la pacientele cu TOB tratate cu chirurgie conservatoare variază între 32% și 65% [68, 98, 113, 147, 155]. Unele studii au publicat rate ale sarcinii după tratamentul pentru TOB în stadiu incipient variind de la 40% până la 100%. Rata de concepție a fost de 42% la pacientele cu vârsta sub 35 de ani, comparativ cu 22% la pacientele cu vârste cuprinse între 35 și 40 de ani [64, 92, 102, 144, 163]. Nu au fost diagnosticate sarcini la paciente cu vârsta de peste 40 de ani care au fost tratate conservativ. Astfel, chirurgia conservatoare cu păstrarea fertilității nu trebuie recomandată acestui grup de paciente [113].

Conform rezultatelor unei revizuirii sistematice a literaturii, publicate în 2007, care a evaluat 19 studii cu 2479 de paciente cu TOB, dintre care 923 (37%) au fost tratate prin chirurgie conservatoare, rata sarcinii spontane a fost de 48%, iar rata de recurență – de 16% [147].

Savanții au ajuns la concluzia că chirurgia ultra-conservatoare are avantaje reproductive semnificative față de procedura standard conservatoare, în ceea ce privește rata cumulativă a sarcinii și timpul de concepere [63, 165].

Un studiu a constatat că vârsta, histologia tumorii și tipul de intervenție chirurgicală conservatoare corelează semnificativ cu potențialul de reproducere al femeilor care au suferit chirurgie conservatoare pentru TOB. Astfel, vârsta mai tânără, tipul histologic non-seros al TOB și chistectomia unilaterală sunt asociate cu un rezultat reproductiv favorabil la femeile supuse intervenției chirurgicale conservatoare pentru TOB [92].

Cauzele reducerii procentului sarcinilor spontane (ratei de fertilitate) după tratamentul pentru TOB sunt: reducerea rezervei ovariene de intervenția chirurgicală, vârsta femeilor la momentul în care au conceput, tipul histologic al maladiei (la femeile cu tip mucinos numărul de sarcini realizate a fost foarte mare comparativ cu femeile cu tip seros) [121].

Deoarece 10-35% dintre paciente au avut antecedente de infertilitate până la tratamentul TOB, în pofida managementului conservator, unele paciente vor experimenta infertilitate. În caz de infertilitate persistentă, utilizarea procedurilor de inducție ovariană sau de fertilizare *in vitro* trebuie de recomandat în cazuri selectate [113].

Transformare malignă. Deși, prognosticul TOB este în general excelent, rata absolută de transformare malignă a TOB este de 2-4%. De obicei, aceste tumori maligne sunt carcinoame de grad scăzut, dar în cazuri rare, TOB seroase se transformă în carcinoame seroase de grad înalt [24, 27, 68, 110, 129, 163, 179]. Vârsta pacientelor, stadiul FIGO al maladiei, ruptura tumorii, gradul și citologia malignă sunt factori de prognostic importanți pentru riscul ridicat de cancer ovarian epitelial în stadiu incipient [21, 105, 150].

Supravegherea în dinamică trebuie să fie pe termen lung și pe viață, deoarece recidive au fost raportate până la 39 de ani după tratamentul inițial, îndeosebi după intervenția chirurgicală conservatoare [109, 117, 143]. Supravegherea în dinamică include examenul clinic, ultrasonografia și evaluarea markerilor tumorali (în special CA-125): la fiecare 3 luni în primii 2 ani, la fiecare 6 luni în următorii 3 ani și ulterior în fiecare an până la 15 ani după diagnosticul inițial. Imagistica prin rezonanță magnetică se efectuează dacă există suspiciunea de recidivă locală, în timp ce tomografia computerizată cu contrast este utilă dacă există suspiciunea de recurență extrapelvină [22, 24, 26, 39, 113, 117, 143].

Așadar, TOB comparativ cu carcinomul ovarian sunt caracterizate prin: (1) apariția cu 10 ani mai devreme și (2) un prognostic excelent cu o supraviețuire la 10 ani aproape de 100% la pacientele cu afecțiune în stadiul I. O treime din TOB (34%) sunt diagnosticate la pacientele cu vârsta sub 40 de ani pentru care un tratament de conservare a potențialului de fertilitate este eficient. Tratamentul chirurgical conservator, definit prin conservarea uterului și cel puțin a unei părți dintr-un ovar, poate fi efectuat în siguranță la pacientele cu cel puțin stadiul I de maladie. Acest tratament crește rata de recidive (15-35% în funcție de tipul de chirurgie conservatoare), dar fără nici un impact asupra supraviețuirii pacientelor din cauza că majoritatea recurențelor sunt TOB, care sunt ușor de vindecat și au un prognostic excelent. Rata sarcinii spontane este de circa 50%. În caz de infertilitate persistentă, poate fi propusă utilizarea procedurilor de inducție ovariană sau fertilizare *in vitro* în cazuri selectate. Urmărirea este esențială și ar trebui să se bazeze pe examenul clinic și ultrasonografia de rutină, în timp ce beneficiile determinării nivelului CA-125 rămâne discutabil. Supravegherea trebuie prelungită după 10 ani deoarece cazurile de recidivă tardivă sunt raportate în literatura de specialitate. Intervenția chirurgicală de finalizare (înlăturarea ovarului conservat) la pacientele după obținerea sarcinii rămâne controversată și dezbătută [113, 172].

În prezent sunt necesare studii prospective multicentrice mari, cu un consens asupra caracteristicilor histologice, un protocol adecvat pentru stadializarea intraoperatorie și supraveghere pe termen lung a pacientelor cu TOB [68].

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Pentru a estima eficiența tratamentului la pacientele cu TOB am efectuat un studiu clinic de cohortă, retrospectiv, prospectiv și controlat, realizat în secțiile Ginecologie și Oncologie medicală ale IMSP IO din Moldova. 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 pentru procesarea statistică.

Obiectul de studiu îl reprezintă pacientele în vârstă de 18 ani și peste cu TOB, internate și tratate în IMSP IO în perioada ianuarie 2010 – august 2024. Identificarea pacientelor pentru studiu a fost realizată de mine personal la internarea acestora în IMSP IO sau la adresarea în Centrul Consultativ Diagnostic a IMSP IO. Toate pacientele diagnosticate în perioada de referință, care corespundeau criteriilor de includere, au fost incluse în studiu.

Pentru a optimiza procesul de calculare a mărimii eșantionului și a crește nivelul de precizie a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

P_0 - conform datelor bibliografice, complicații prin aplicarea metodelor tradiționale de diagnostic și tratament la femei cu TOB constituie în medie 42,0% ($P_0=0,42$);

P_1 - în lotul de cercetare, femeile cu TOB vor fi diagnosticate și tratate prin metode noi de tratament conservativ și radical, iar rata de complicații va fi redusă până la 20,0% ($P_1=0,20$);

$P = (P_0+P_1)/2=0,31$;

Z_{α} – valoarea tabelară, când semnificația statistică este de 95,0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$;

Z_{β} – valoarea tabelară, când puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$;

f – proporția pacientelor care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q=1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+0.84)^2 \times 0.31 \times 0.69}{(0.42-0.20)^2} = 77$$

Pentru intervalul de încredere de 95,0%, valoarea calculată a eșantionului a constituit cel puțin 77 de paciente pentru fiecare lot de studiu. Astfel, eșantionul general de studiu a fost reprezentativ pentru o eroare admisă de 5% și a inclus 156 de paciente, mai mult decât valoarea limită minimală.

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).

Cercetarea a fost realizată în câteva etape, respectând criteriile de includere și de excludere (figura 2.1):

Criteriile de includere în studiu:

1. Pacientele cu diagnosticul de tumori ovariene borderline confirmat morfologic.
2. Pacientele din Republica Moldova.
3. Pacientele cu vârsta mai mare de 18 ani.
4. Pacientele care au semnat acordul informat pentru studiu.
5. Pacientele care au fost supuse tratamentului chirurgical conservativ.
6. Pacientele care au fost supuse tratamentului chirurgical radical.
7. Pacientele după tratament chirurgical în alte instituții medicale din Republica Moldova.
8. Pacientele care nu au administrat tratament chimioterapic.
9. Pacientele care au administrat tratament chimioterapic.

Criteriile de excludere din studiu:

1. Paciente cu vârsta sub 18 ani.
2. Gravide, lăuze și femei care alăptează.
3. Paciente cu cancer ovarian.
4. Paciente cu tumori ovariene benigne.
5. Paciente cu accidente cardiovasculare și cerebrovasculare grave.
6. Paciente cu contraindicații pentru tratamentul chirurgical și/sau tratamentul chimioterapic.
7. Paciente cu patologii psihiatrice severe.
8. Paciente care nu au semnat acordul informat de participare în studiu.

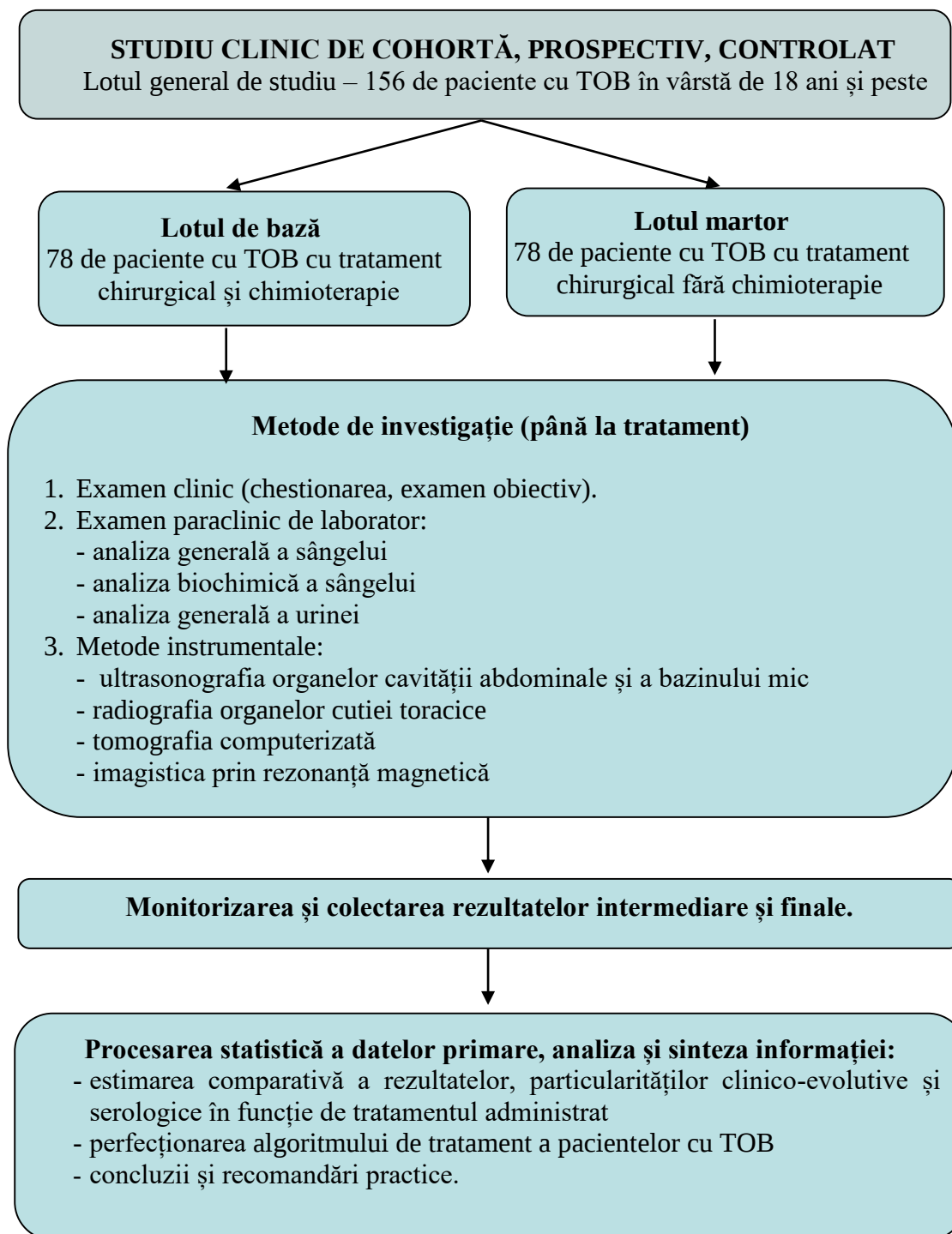


Figura 2. Designul studiului

După confirmarea eligibilității, pacientele cu TOB au fost pe deplin informate despre scopul și obiectivele studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor și tratamentului administrat, rezultatele așteptate și aplicarea practică a acestora.

Toate pacientele cu TOB au primit asistența medicală standard și de monitorizare conform protocoalele naționale și instituționale de management spitalicesc și extraspitalicesc a acestui grup de pacienți.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de etică al cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 30 din 14.11.2016 la nr. 12).

2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic

Toate pacientele cu TOB incluse în studiu au fost examinate prin următoarele metode de cercetare: epidemiologic-analitic, istoric, clinic, anamnestice, paraclinic, statistic, evaluare în dinamică.

Metode clinice. În scopul determinării particularităților indicatorilor clinici, biochimici și imagistici, eficienței metodelor de tratament chirurgical și a chimioterapiei a pacientelor cu TOB, am utilizat metode clinice generale de cercetare. Toate pacientele din studiu au fost evaluate prin metoda de chestionare cu ajutorul unui chestionar clinic structurat, special elaborat pentru teză, care includea 73 de întrebări cu elemente despre datele socio-demografice, factorii de risc, statutul obstetrical anterior, datele clinice subiective și obiective, rezultatele explorărilor paraclinice de laborator și instrumentale, metodele de tratament, aspectul intraoperator, formale histologice și clasificarea TNM a tumorii.

Acumularea datelor primare a fost efectuată prin extragerea datelor din documentația medicală, fixarea rezultatelor vizitei primare și vizitelor repetate, fixarea rezultatelor investigațiilor clinice, instrumentale și de laborator până la tratament. Datele obținute au fost analizate comparativ în dinamică și între ambele loturi de studiu.

Totalitatea metodelor de examinare pentru stabilirea și confirmarea diagnosticului de TOB și aprecierea extinderii procesului tumoral au inclus: examinarea clinică, aprecierea preoperatorie a markerilor tumoral CA-125, CA19-9 și CEA, examenul histologic și imunohistochimic al tumorii, metode instrumentale de investigații (ultrasonografia organelor cavității abdominale și a bazinului mic, radiografia organelor cutiei toracice, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică).

Investigațiile pacientelor cu TOB, în conformitate cu metodele de diagnostic standard, au fost efectuate în: Laboratorul analize medicale, Laboratorul Imunologie și Genetică Moleculară,

Secția imagistică medicală, Laboratorul citologic, Secția de Morfopatologie, ale IMSP IO din Moldova

Metode de laborator. Analiza generală a sângelui (hemoleucograma și VSH), analiza biochimică a sângelui (fibrinogenul, protrombina) și analiza generală a urinei au fost efectuate conform metodelor standard. Laboratorul de analize medicale al Institutului Oncologic este dotat cu echipamente automate de la producători renumiți, precum *Abbott, Roche și Siemens Healthineers*. Kiturile utilizate includ reactivi specifici pentru fiecare parametru, conform metodelor standardizate internațional, precum: GOD-PAP pentru glicemie, Jaffe pentru creatinine, UV-GLDH pentru uree, CHOD-PAP pentru colesterol, GPO-PAP pentru trigliceride.

Analiza nivelului markerilor tumorali CA-125, Ca19-9 și CEA a fost efectuată în Laboratorul Imunologie și Genetică Moleculară al IMSP IO și al altor Laboratoare medicale din Republica Moldova, dotate cu echipamente automate de la producători renumiți, precum *Siemens Healthineers, Roche Diagnostics și Abbott Laboratories*.

Pentru determinarea markerilor tumorali CA-125, CA19-9 și CEA, se utilizează kituri bazate pe tehnologia **CLIA (Chemiluminescent Immunoassay)**, echipamente precum **Siemens Immulite 2000 XPI** sunt utilizate pentru aceste analize. Aceste kituri permit măsurarea precisă a concentrațiilor markerilor tumorali în serul sanguine.

Metode instrumentale.

1. Ultrasonografia organelor cavității abdominale și a bazinului mic a fost efectuată la aparatul Philips EnVisor HD&XE (Philips, Germania), Siemens Healthineers (Siemens Acuson X150).
2. Radiografia organelor cutiei toracice a fost efectuată la aparatul de Radiografie Digitală (DR - Digital Radiography).
3. Tomografia computerizată a fost efectuată la aparatul Siemens Somatom – o linie de tomograme computerizate (CT) din cadrul Centrului Republican de Diagnostic din Republica Moldova.
4. Imagistica prin Rezonanța Magnetică a fost efectuată la aparatul Siemens Magnetom, Magnetom Aera (1.5T) și Magnetom Prisma (3T), un aparat RMN de 3 Tesla, care oferă imagini extrem de detaliate.

La pacientele cu TOB, examenul imagistic a permis de a evalua: structura anatomică a organelor ginecologice interne (uterul, ovarele), prezența sau absența formațiunilor tumorale ovariene, ecogenitatea, omogenitatea și structura formațiunilor ovariene (dimensiunea, structura unicamerală sau multicamerală, lipsa sau prezența proeminențelor papilare) și caracteristicile conturului tumoral.

La descrierea dimensiunii tumorii a fost selectată dimensiunea maximală din 3 măsurători consecutive.

Examenul morfopatologic al materialului postoperator sau revizuirea preparatelor prezentate intraoperator a fost efectuată în cadrul Secției Morfopatologie a IMSP IO. În scopul cercetării morfologice ale tumorilor ovariene, fragmentele de țesut au fost fixate în soluție de 10% formalină neutră tamponată, iar secțiunile transversale au fost colorate cu hematoxilină și eozină. Particularitățile morfologice ale tumorilor ovariene au fost evaluate în baza totalității caracteristicilor macro- și microscopice precum: dimensiunea, tipul histologic, gradul de diferențiere, celularitatea, gradul de atipie celulară și nucleară, indicele mitotic, prezența sau absența zonelor de necroză tumorală, invazia capsulei tumorale și a țesuturilor adiacente, forma de creștere a tumorii. În scopul aprecierii extinderii procesului tumoral, după rezecția infragastrică a omentului și apendicectomie, au fost evaluate caracteristicile morfologice ale omentului și a apendicelui în baza caracteristicilor macro- și microscopice cu aprecierea tipului histologic și prezența sau absența afectării.

Un examen histologic intraoperator pe secțiuni congelate a fost efectuat la toate pacientele. Tipul histologic a fost stabilit prin examenul lamelor colorate cu hematoxilină-eozină conform recomandărilor FIGO [149].

Criteriile histologice de diagnostic aplicate TOB au fost: 1) hiperplazie epitelială sub formă de pluristratificare, micropapile, aspecte cribriforme sau grupuri de celule, 2) atipie nucleară ușoară sau moderată, 3) cuiburi de celule detașate intrachistic, 4) activitate mitotică variabilă, de obicei minimă, 5) absența invaziei stromale. Proliferarea celulară variază de la celule mici, uniforme, cu nuclei hiper cromatici, până la celule mari, cu citoplama eozinofilă [3].

Microinvazia stromei a fost definită ca prezența focarelor cu diametrul <5 mm sau infiltrarea stromei până la o suprafață de 10 mm^2 sub formă de celule unice, cuiburi de celule sau papile [58, 98, 163].

Diagnosticul de TOB a fost constatat la pacientele cu absența invaziei stromale și 2 sau mai multe dintre celelalte criterii histologice: proliferare epitelială, epiteliu stratificat, proiecții papilare microscopice, pleomorfism celular, atipie nucleară și activitate mitotică [24].

Profilul imunohistochimic. Investigația profilului imunohistochimic a fost efectuată în Secția Morfopatologie a IMSP IO cât și în alte laboratoare morfopatologice private din Republica Moldova (MedExpert, Synevo). Reacțiile imunohistochimice au fost realizate pe 7 secțiuni de 4 microni obținute din blocurile incluse în parafină, care au fost aplicate pe lame de sticlă pretratate cu polilizină sau încărcate electric cu utilizarea unui panel bogat de anticorpi.

Au fost evaluați receptorii pozitivi pentru estrogen și progesteron, supresorul tumoral p53 și indexul de proliferare Ki-67, ER – Estrogen receptor și PR – Progesteron receptor.

Stadializarea TOB a fost efectuată conform recomandărilor FIGO:

I - Tumoare limitată la ovare (unul sau ambele).

IA – Tumoare limitată la un ovar, capsula intactă fără extensie pe suprafața ovarului, lipsesc celulele maligne în ascită sau lavajul peritoneal.

IB – Tumoare limitată la ambele ovare, capsula intactă fără extensie pe suprafața ovarului, lipsesc celulele maligne în ascită sau lavajul peritoneal.

IC – Tumoare limitată la unul sau ambele ovare cu una din următoarele caracteristici: revărsat chirurgical, celule maligne în ascită sau lavajul peritoneal, capsula ruptă anterior operației sau tumoare pe suprafața ovarului.

II - Tumoarea implică unul sau ambele ovare, cu extensie pelvină.

IIA – Extensia și/sau implantarea la nivelul uterului și/sau trompei (trompelor) uterine și/sau a ovarului (ovarelor).

IIB – Extensia către și/sau implantare în alte țesuturi pelvine.

IIC – IIA sau IIB cu prezența celulelor tumorale în ascită sau lavajul peritoneal, prezența tumorii pe suprafața ovariană a unuia sau a ambelor ovare, capsulă ruptă.

III – Tumoarea implică unul sau ambele ovare cu implanturi peritoneale confirmate histologic în afara pelvisului și/sau în ganglionii limfatici pelvieni; metastazele hepatice superficiale corespund stadiului III; tumora este limitată la pelvisul adevărat dar cu extensie malignă confirmată histologic în intestinul subțire sau oment.

IIIA – Tumoră limitată la pelvis cu ganglioni limfatici negativi, implanturi peritoneale pozitive sau extensie la intestinul subțire sau mezenter.

IIIB – Unul sau ambele ovare cu implanturi confirmate histologic, metastaze peritoneale pozitive, nu mai mari de 2 cm în diametru, și noduli limfatici negativi.

IIIC – Metastaze peritoneale în afara pelvisului cu dimensiune >2 cm în diametru și/sau metastaze în ganglionii limfatici regionali.

IV – Tumoarea implică unul sau ambele ovare cu metastaze la distanță. Revărsat pleural pozitiv. Metastaze în parenchimul hepatic [127, 166].

Stadiul incipient corespundea stadiului FIGO I și stadiile avansate corespundeau stadiilor FIGO II, III și IV [124].

Clasificarea conform stadiului tumoral și TNM [166].

➤ Stadiul IA T1aN0M0

➤ Stadiul IB T1bN0M0

- Stadiul IC T1cN0M0
- Stadiul IIA T2aN0M0
- Stadiul II B T2bN0M0
- Stadiul IIIA T3aN0M0
- Stadiul IIIB T3bN0M0
- Stadiul IIIC T3cN0M0
- Stadiul IV cu metastaze la distanță.

T – evaluarea extensiei tumorii primare.

- T0 – tumora primară nu este decelabilă;
- T1 – tumoră ≤ 3 cm;
- T2 – tumoră > 3 cm dar ≤ 5 cm;
- T3 – tumoră > 5 cm;
- T4 – tumoră de dimensiuni mari ce invadează toate structurile învecinate prin extensie directă.

N – evaluarea invaziei metastatice a nodulilor (ganglionilor) limfatici regionali.

- N0 – fără metastaze în nodulii limfatici regionali;
- N1 N2, N3 – caracterizează diferite grade de invazie a ganglionilor limfatici regionali.

M – evaluarea prezentei sau absentei metastazelor la distanță.

- M0 - fără metastaze la distanță;
- M1 – cu metastaze la distanță.

Metode de tratament.

Tratamentul chirurgical radical a fost definit ca SOB asociată cu sau fără histerectomie sau SOU la pacientele cu salpingo-ooforectomie anterioară, omentectomie infracolică, biopsie peritoneală în plan de stadializare cu apendicectomie în tipul histologic mucinos. Limfadenectomia și histerectomia sistematică nu au fost considerate obligatorii.

Tratamentul chirurgical conservator a fost definit ca o procedură chirurgicală care menține fertilitatea sau funcția endocrină (conservarea uterului și țesutului ovarian în una sau ambele anexe). Au fost efectuate următoarele tipuri de proceduri chirurgicale conservatoare: chistectomie ovariană unilaterală, chistectomie ovariană bilaterală, chistectomie ovariană uni/bilaterală cu omentectomie infracolică, chistectomie ovariană uni/bilaterală cu omentectomie infracolică și apendicectomie, chistectomie ovariană cu SOU și omentectomie infracolică, SOU, SOU cu omentectomie infracolică, SOU cu omentectomie infracolică și apendicectomie.

Tratamentul chimioterapic a fost efectuat conform protocoalelor clinice de chimioterapie pentru cancerul ovarian, schemele de administrare au fost CP (Cisplatin cu cilofosfamida), CAP (Cisplatin cu cilofosfamida și adriamicin), CMF (Cisplatin + Metotrexan + Ciclofosfamida), Carboplatin cu Paclitaxel. Au fost administrate 3 serii, 4 serii sau 6 serii la diferență de 21 zile.

Stadializarea chirurgicală a fost considerată completă atunci când toate suprafețele peritoneale au fost inspectate cu atenție și au fost efectuate lavajul și citologia peritoneală, biopsii peritoneale multiple aleatorii sau țintite, biopsii omentale sau omentectomie infracolică și evaluarea ganglionilor limfatici, indiferent dacă au fost efectuate în una sau două intervenții (adică o a doua procedură după naștere). Appendicectomia a fost, de asemenea, un criteriu pentru stadializare completă, în special pentru TOB mucinoase sau aspect macroscopic patologic [23, 31, 35, 99, 124].

Stadializarea chirurgicală inițială a fost considerată incompletă în cazul lipsei unei etape descrise anterior, indiferent de natura sa radicală sau conservatoare [31].

Recurența a fost definită ca o recidivă a bolii, detectată în urma unei rezecții chirurgicale complete, fără distincție între apariția unei noi TOB, implanturilor extraovariene sau tumorii infiltrative [124].

Operația de restadializare a fost definită ca o procedură chirurgicală efectuată după stadializarea inițială incompletă, indiferent de stadiul inițial al bolii, astfel încât intervalul dintre intervenția chirurgicală inițială și de restadializare a fost <6 luni.

Linfadenectomia pelvină și paraaortică a fost efectuată conform ghidului instituțional și preferinței chirurgului (suspectarea afecțiunii maligne la analiza secțiunii congelate sau în cazul ganglionilor limfatici suspecti la examenul palpator intraoperator) [31].

Supraviețuirea fără maladie a fost definită ca timpul (măsurat în luni) de la data diagnosticului inițial până la data primei dovezi a recidivei sau progresării tumorii.

Supraviețuirea globală a fost definită ca timpul (măsurat în luni) de la data diagnosticului final până la data decesului sau data ultimei urmăririi [31, 99, 105].

Supravegherea în dinamică a pacientelor a inclus examenul clinic, ultrasonografia transvaginală și nivelurile serice de CA-125 la fiecare 3 luni în primul an după operație, la fiecare 6 luni timp de 2 ani și, ulterior, anual [35].

Pacientele au fost considerate pierdute din supraveghere dacă durata de la ultima urmărire a fost >24 de luni [92].

2.3. Metode de procesare statistică a datelor

În scopul procesării statistice a materialului, au fost elaborate fișe speciale (anchete) cu codificarea datelor socio-demografice de la 1 la 156. Acestea erau completate cu datele vârstei, mediului de proveniență, statutului obstetrical anterior, datelor clinice, rezultatelor explorărilor paraclinice de laborator și instrumentale, metodelor de tratament chirurgical (conservator sau radical), aspectului intraoperator al tumorii, prezența implanturilor peritoneale, prezența ascitei, formelor histologice și clasificării TNM a tumorii, administrarea tratamentului chimioterapic, schema administrată, prezența sau absența recidivelor, perioada tratament-recidivă, perioada tratament-deces.

Materialele primare ale studiului au fost introduse într-o bază de date electronică pentru procesare statistică și analiză digitală ulterioară. Procesarea statistică a datelor a fost efectuată 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 Office Excel* 2019 prin proceduri statistice descriptive și inferențiale.

Pentru prelucrarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [43]:

- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (puncte procentuale, intervalul de încredere) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii, deviației standard, medianei și intervalului interquartilic pentru variabilele cantitative sau continue (de interval sau de raport);

- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;

- diferența valorilor medii dintre grupuri utilizând testului „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau a testelor statisticii neparametrice – testul Mann-Whitney U (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);

- diferența valorilor medii dintre două eșantioane pereche utilizând testul t pentru eșantioane-pereche (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau testul Wilcoxon (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);

- testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;
- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând analiza de varianță ANOVA unifactorială sau One-Way ANOVA (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente) cu aplicarea metodelor de comparație multiplă: testul post-hoc Bonferroni (în cazul în care varianțele grupurilor sunt egale) sau testul post-hoc Games-Howell (în cazul în care varianțele grupurilor nu sunt egale);
- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând testul non-parametric Kruskal-Wallis (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente și existența varianțelor inegale);
- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației: coeficientul de corelație r al lui Pearson (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor) și testele neparametrice de corelație a rangurilor – coeficientul ρ Spearman sau testul τ al lui Kendall (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice.
- semnificația statistică pentru valorile relative a fost determinată pentru intervalul de încredere de 95%;
- semnificația statistică pentru indicatorii tendinței centrale a fost determinată pentru criteriul t-Student;
- statistic semnificative am considerat diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

3. ANALIZA METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR OVARIENE BORDERLINE

3.1. Metodele contemporane de diagnostic al tumorilor ovariene borderline

Date socio-demografice și anamnestice. În lotul general de studiu au fost selectate 156 de paciente cu TOB, spitalizate în IMSP IO în perioada ianuarie 2010 – august 2024, cu vârsta medie de $46,51 \pm 14,9$ ani (de la 18 de ani până la 80 de ani) (figura 3).

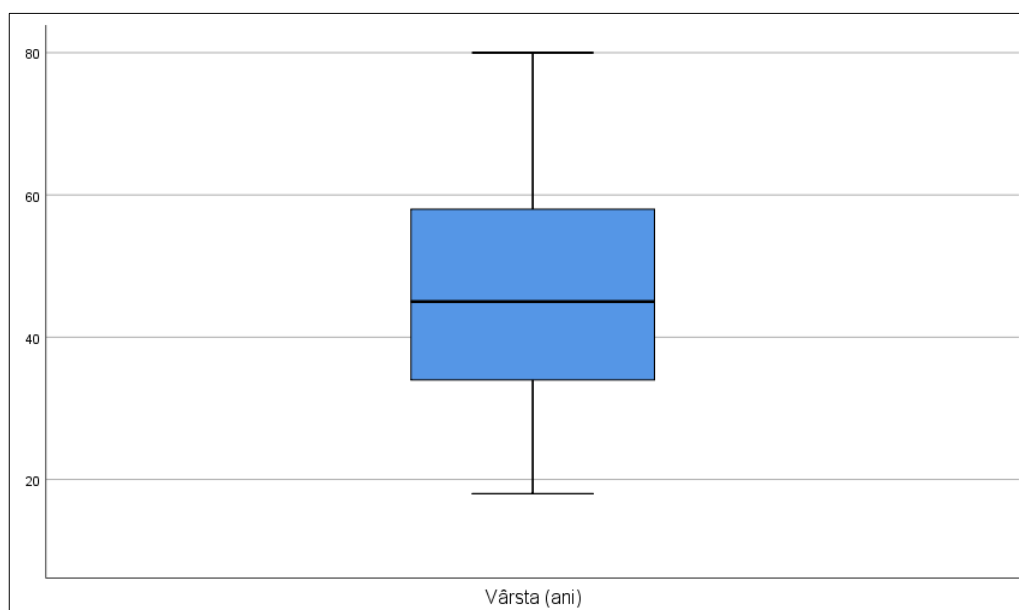


Figura 3. Vârsta medie a pacientelor cu TOB din lotul general de studiu.

În funcție de grupul de vârstă, 30 (19,2%) paciente aveau vârsta în limitele 18-30 de ani, 67 (42,9%) – în limitele 31-50 de ani și 59 (37,8%) aveau vârsta >50 de ani (figura 3.2). Peste ½ (85 – 54,5%) dintre paciente erau din mediul urban și 71 (45,5%) – din mediul rural.

Marea majoritate a pacientelor cu TOB (129 – 82,7%) nu au menționat expunere la factori nocivi, 9 (5,8%) au indicat tabagism, 7 (4,5%) – consum de alcool, 4 (2,6%) – administrarea contraceptivelor orale combinate și 7 (4,5%) – consum de alcool și tabagism.

La 53 (34,0%) de paciente cu TOB comorbiditățile concomitente lipseau. Maladii cardiovasculare în antecedente au consemnat 58 (37,2%) de femei, afecțiuni endocrine – 71 (45,5%), tumori benigne uterine – 40 (25,6%) și boli sexual transmisibile – 2 (1,3%) paciente. Este important de menționat, că 40 (25,6%) de paciente cu TOB prezintă câte 2 și 14 (9,0%) – câte 3 comorbidități concomitente. Antecedente heredocolaterale de boli oncologice au menționat 43 (27,6%) de paciente.

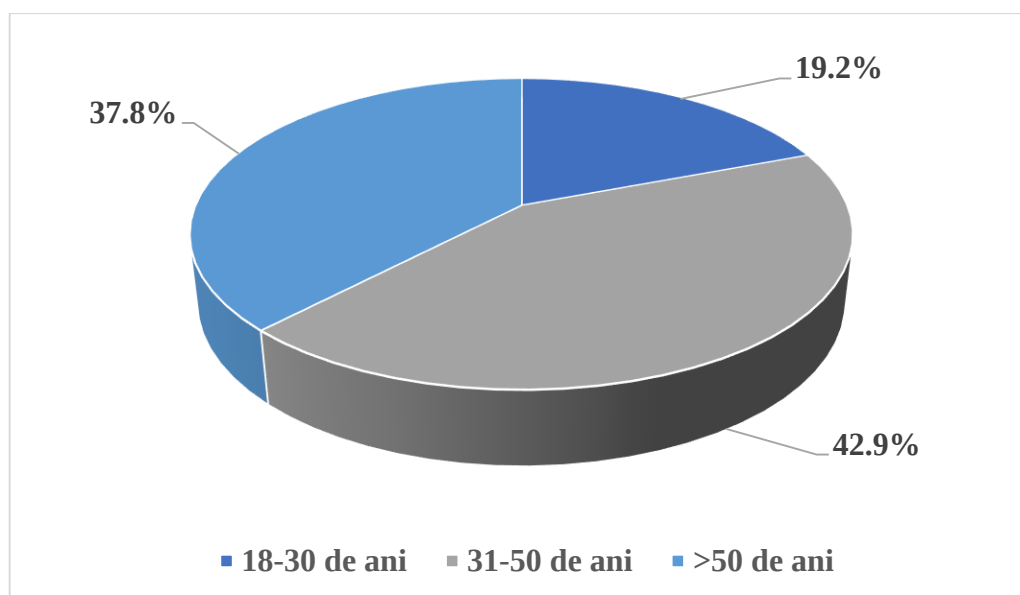


Figura 4. Repartizarea pacientelor cu TOB din lotul general de studiu în funcție de grupul de vârstă.

Statutul obstetrical anterior. Ciclu menstrual regulat au indicat 52 (33,3%), ciclu menstrual neregulat – 41 (26,3%) și menopauză – 63 (40,4%) de paciente cu TOB.

Nașteri anterioare au indicat 113 (72,4%) femei, 28 (24,8%) de paciente câte 1 naștere, 57 (50,4%) de paciente câte 2 nașteri, 15 (13,3%) paciente câte 3 nașteri, 11 (9,7%) cate 4 nașteri și 2 (1,8%) paciente câte 5 nașteri. Valoarea medie a nașterilor a fost de $2,13 \pm 1,0$ nașteri (de la 1 naștere până la 5 nașteri).

Avorturi în antecedente au menționat 71 (45,5%) de femei, 23 (32,4%) de paciente câte 1 avort, 31 (43,7%) de paciente câte 2 avorturi, 8 (11,3%) paciente câte 3 avorturi, 8 (11,3%) cate 4 avorturi și 1 (1,4%) pacientă 5 avorturi. Valoarea medie a avorturilor a fost de $2,06 \pm 1,0$ avorturi (de la 1 avort până la 5 avorturi).

Date clinice subiective și obiective. Pacientele cu TOB din lotul generat de studiu acuzau afectarea stării generale în 109 (69,9%) cazuri, sindrom algic al bazinului mic în 131 (84,0%) de cazuri, masă tumorală palpabilă în bazinul mic în 104 (66,7%) cazuri, constipații cronice în 55 (35,3%) de cazuri, dereglări dispeptice (greață, vomă) în 37 (23,7%) de cazuri, dereglări ale ciclului menstrual în 57 (36,5%) de cazuri.

La examenul obiectiv au fost constatate: abdomen mărit în dimensiuni la 111 (71,2%) paciente, organele genitale externe anormal dezvoltate la 11 (7,1%) paciente, uterul înlăturat în anamneză la 10 (6,4%) paciente, uter mărit la palpare la 61 (39,1%) de paciente, uter normal la palpare la 85 (54,5%) de paciente. Uterul mărit la palpare avea în medie o dimensiune de $9,15 \pm 2,1$ 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 46 (29,5%) de paciente, pe stânga – la 41 (26,3%) de paciente, bilateral – la 62 (39,7%) paciente și nu a putut fi apreciată la 7 (4,5%) paciente. La palpare, tumora ovariană era mobilă în 126 (80,8%) de cazuri, imobilă în 30 (19,2%) de cazuri, sensibilă în 146 (93,6%) de cazuri, de consistență dură în 107 (68,6%) cazuri și de consistență dur-elastică în 49 (31,4%) de cazuri.

Date imunologice și imunohistochimice. Antigenul canceros CA-125 avea o valoare medie de $141,77 \pm 181,6$ U/mL, era în limite normale la 55 (35,3%) paciente și crescut la 101 (64,7%) paciente (figura 5). Antigenul carbohidrat CA19-9 avea o valoare medie de $42,56 \pm 60,05$ U/mL, era în limite normale la 108 (69,2%) paciente și crescut la 48 (30,8%) de paciente (figura 6). Antigenul carcino-embrionar CEA avea o valoare medie de $4,41 \pm 13,04$ U/mL, era în limite normale la 133 (85,3%) de paciente și crescut la 23 (14,7%) de paciente (figura 7).

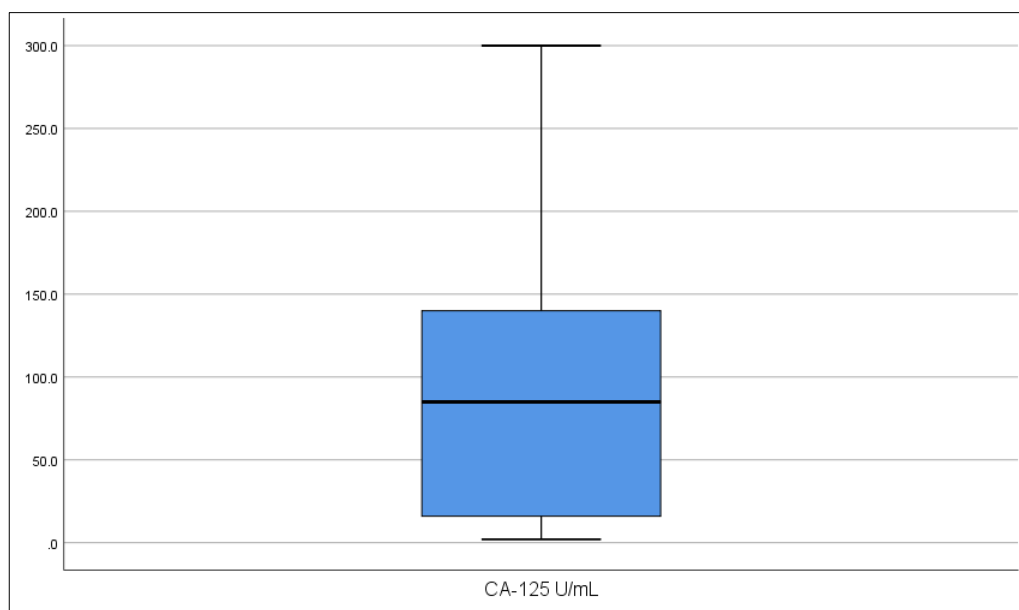


Figura 5. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la pacientele cu TOB din lotul general de studiu.

Analiza de corelație a identificat o corelație directă (pozitivă), medie și semnificativ statistică între CA-125 și stadiul TOB ($\rho=0,337$, $p<0,001$), o corelație directă (pozitivă), slabă și semnificativ statistică între CA19-9 și stadiul TOB ($\rho=0,231$, $p<0,01$), o corelație directă (pozitivă), slabă și semnificativ statistică între CEA și stadiul TOB ($\rho=0,218$, $p<0,01$).

Investigații imunohistochimice au fost efectuate la 27 (17,3%) de paciente. Inclusiv, receptorii de estrogen au fost pozitivi în 23 (85,2%) de cazuri, receptorii de progesteron – în

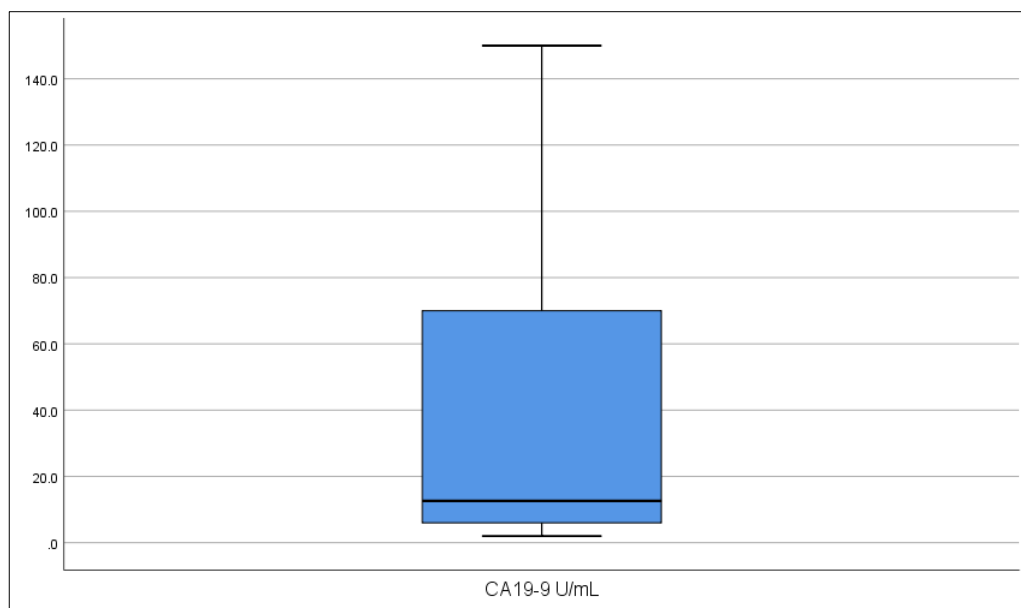


Figura 6. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la pacientele cu TOB din lotul general de studiu.

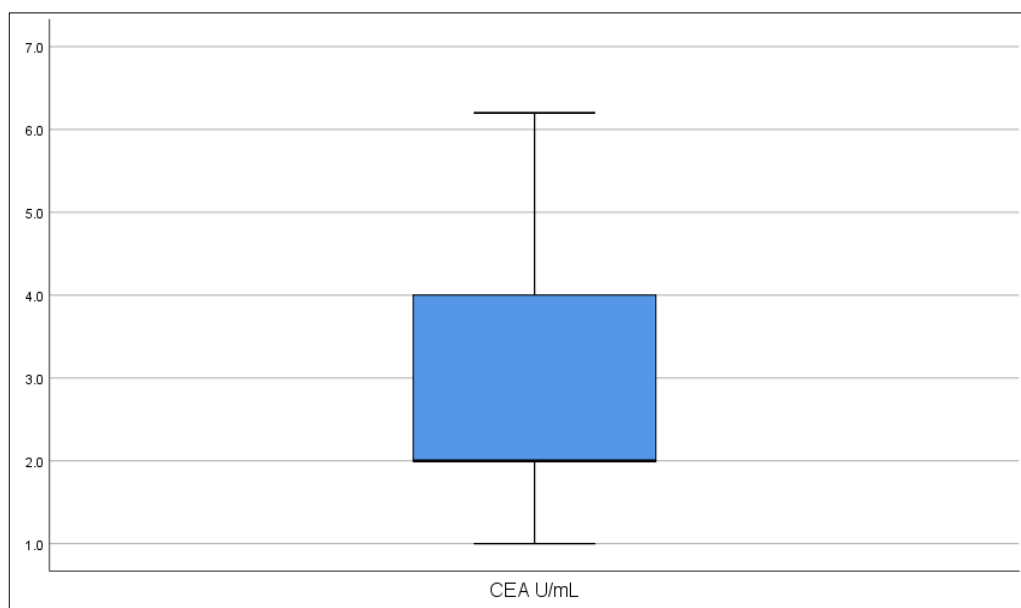


Figura 7. Valoarea medie a antigenului carcino-embrionar CEA la pacientele cu TOB din lotul general de studiu.

22 (81,5%) de cazuri, supresorul tumoral p53 – în 21 (77,8%) de cazuri și indexul de proliferare Ki-67 – în toate 27 (100,0%) de cazuri cu o valoare medie de $7,0 \pm 6,6\%$ (de la 1% până la 25%).

Așadar, în lotul general de studiu au fost incluse 156 de paciente cu TOB în vârstă de 18-80 de ani (vârsta medie $46,51 \pm 14,9$ ani), inclusiv 19,2% paciente cu vârsta în limitele 18-30 de ani, 42,9% – cu vârsta în limitele 31-50 de ani și 37,8% – în vârstă de peste 50 de ani. Antigenul canceros CA-125 era crescut la 64,7% paciente, antigenul carbohidrat CA19-9 – la 30,8% paciente și antigenul carcino-embrionar CEA – la 14,7% paciente. Investigații imunohistochimice au fost

efectuate la 17,3% paciente. Receptorii de estrogen au fost pozitivi în 85,2% cazuri, receptorii de progesteron – în 81,5% cazuri, supresorul tumoral p53 – în 77,8% cazuri și indexul de proliferare Ki-67 – în toate 100,0% cazuri.

Aspectul intraoperator al tumorii. În funcție de localizare, TOB era localizată în ovarul drept la 49 (31,4%) de paciente, pe ovarul stâng – la 42 (26,9%) de paciente și bilateral – la 65 (41,7%) de paciente. Dimensiunea formațiunii ovariene a fost ≤ 4 cm în 7 (4,5%) cazuri, în limitele 5-10 cm – în 82 (52,6%) de cazuri și ≥ 11 cm în 67 (42,9%). Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $14,12 \pm 9,8$ cm (de la 4,0 cm la 50,0 cm) (anexa 2), (figura 8).

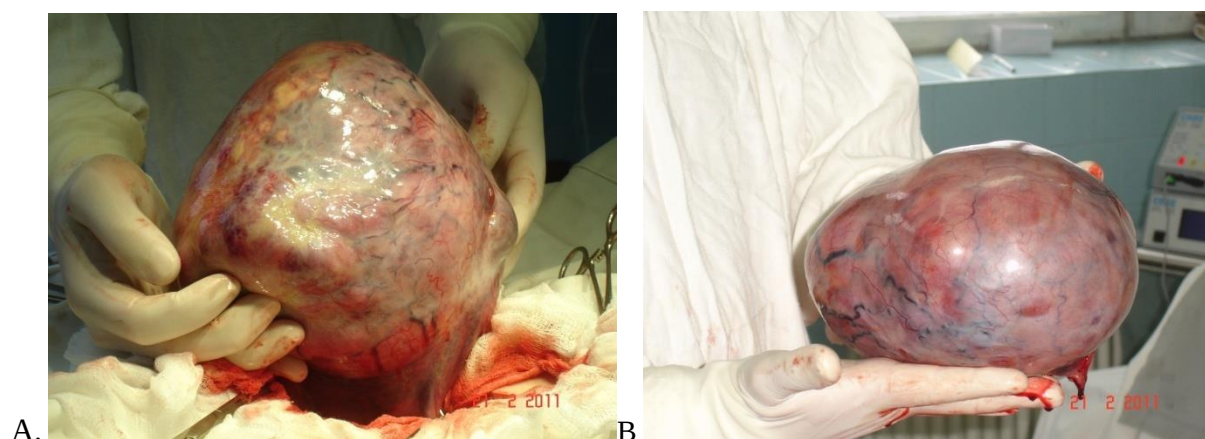


Figura 8. **Pacientă de 44 ani cu TOM muonos al ovarului drept de 40cm.**

Ruptura intraoperatorie a tumorii a fost constatată la 52 (33,3%) de paciente, afectarea omentului – la 26 (16,7%) de paciente și afectarea ganglionilor limfatici – la 3 (1,9%) paciente.

Aspectul conținutului chistic era seros la 89 (57,1%) de paciente, mucinos – la 33 (21,2%) de paciente, endometrioic – la 15 (9,6%) paciente, seros-mucinos – la 6 (3,8%) paciente, seros-endometrioic – la 12 (7,7%) paciente și mucinos-endometrioic – la 1 (0,6%) pacientă.

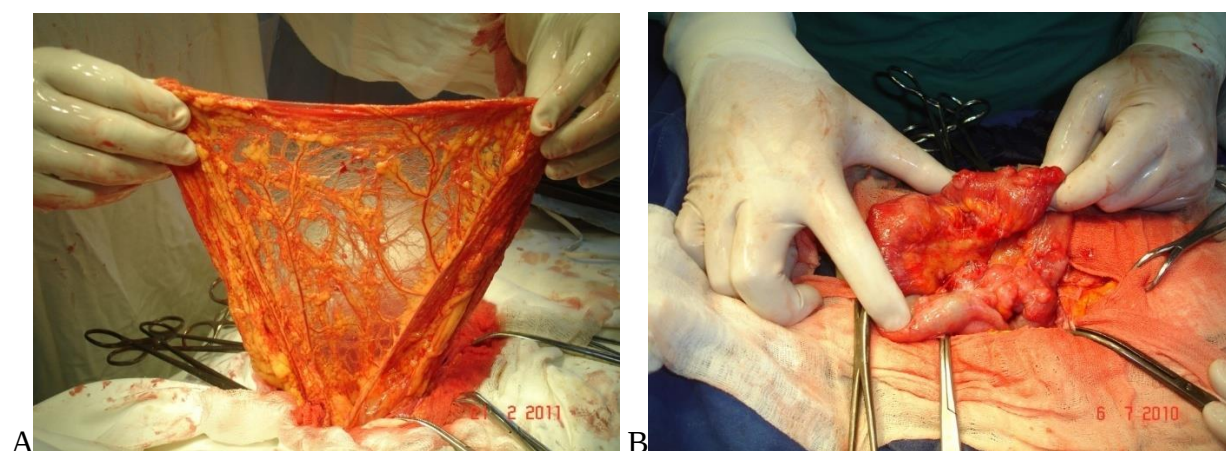


Figura 9. **Implanturi noninvazive la pacienta cu TOB seroasă. A-Afectarea omentului cu implanturi macroscopice pînă la 1cm B- Afectarea peritoneului visceral si parietal cu implanturi macroscopice pînă la 1cm**

Vegetațiile pe suprafața tumorii lipseau la 15 (9,63%) paciente, au fost identificate pe suprafața externă a tumorii la 4 (2,6%) paciente, pe suprafața internă a tumorii la 107 (68,6%) paciente, pe suprafața externă și internă a tumorii la 30 (19,2%) de paciente.

Afectarea peritoneului lipsea la 123 (78,8%) de paciente și era afectat la 33 (21,2%) de paciente, inclusiv leziuni parietale au fost identificate în 16 (10,3%) cazuri, leziuni viscerale în 3 (1,9%) cazuri, leziuni parietale și viscerale în 14 (9,0%) cazuri (figura 9).

Lichidul liber abdominal lipsea la 111 (71,2%) paciente, a fost evidențiat într-un volum sub 500 ml în 24 (15,4%) de cazuri, în limitele 500-5000 ml în 15 (9,6%) cazuri și >5000 ml în 6 (3,8%) cazuri. Aspectul lichidului liber abdominal era seros la 36 (80,0%) de paciente și mucinos – la 9 (20,0%) de paciente.

În studiul nostru am diagnosticat următoarele forme histologice ale TOB: seroase în 110 (70,5%) cazuri, mucinoase în 40 (25,6%) cazuri și mixte (sero-mucinoase) în 6 (3,9%) cazuri (figurile 10 și 11).

În funcție de stadiul tumoral și TNM, pacientele cu TOB din studiul nostru au fost distribuite după cum urmează: stadiul IA T1aNoMo 39 (25,0%) de cazuri, stadiul IB T1bNoMo 54 (34,6%) de cazuri, stadiul IC T1cNoMo 8 (5,1%) cazuri, stadiul IIA T2aNoMo 15 (9,6%) cazuri, stadiul IIB T2bNoMo 12 (7,7%) cazuri, stadiul IIIA T3aNoMo 10 (6,4%) cazuri, stadiul IIIB T3B T3bNoMo 2 (1,3%) cazuri și stadiul IIIC T3cNoMo 16 (10,3%) cazuri (figura 12).

Așadar, în studiul nostru am diagnosticat următoarele forme histologice ale TOB: seroase în 70,5% cazuri, mucinoase în 25,6% cazuri și mixte (sero-mucinoase) în 3,9% cazuri. Tumora era localizată pe ovarul drept la 31,4% paciente, pe ovarul stâng – la 26,9% paciente și bilateral – la

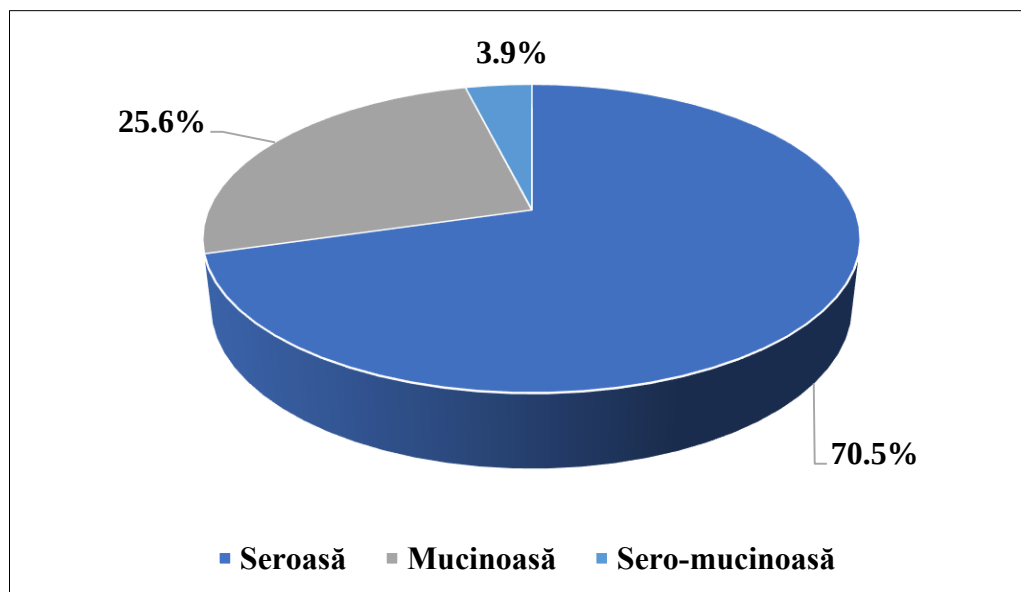


Figura10. Repartizarea pacientelor din lotul general de studiu în funcție de forma histologică a TOB.

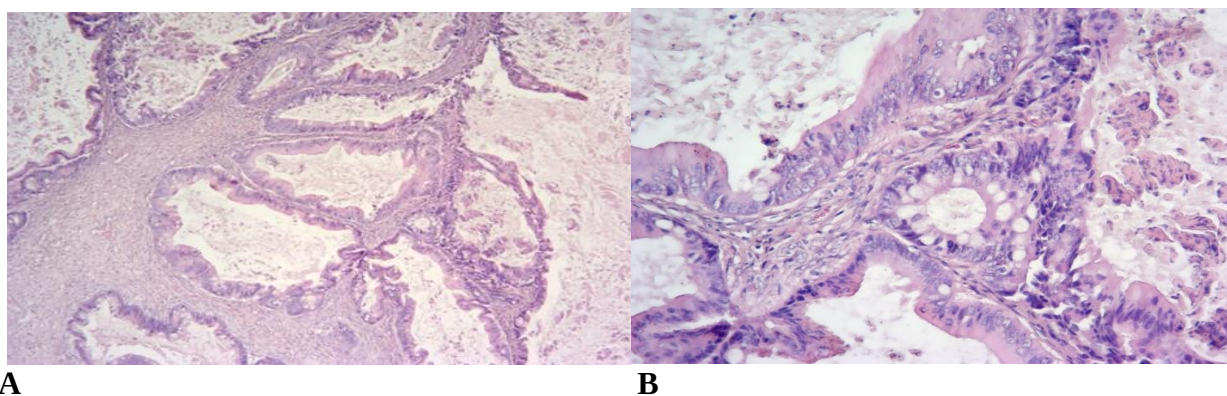


Figura 11. A – TOB seroasă, B – TOB mucinoasă.

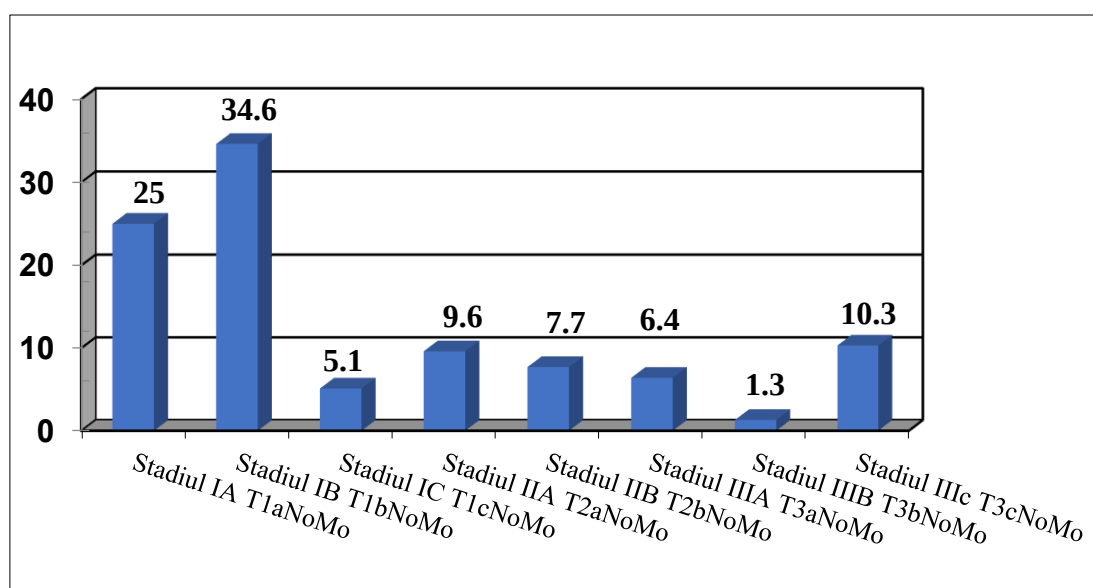


Figura 12. Repartizarea pacienților din lotul general de studiu în funcție de stadiul tumoral și TNM (%).

41,7% paciente. Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $14,12 \pm 9,8$ cm (de la 4,0 cm la 50,0 cm), inclusiv ≤ 4 cm în 4,5% cazuri, în limitele 4-10 cm – în 52,6% cazuri și ≥ 11 cm în 42,9%. Vegetații pe suprafața tumorii au fost constatate la 90,4% paciente, afectarea peritoneului – la 21,2% paciente, lichid liber abdominal – la 28,8% paciente. (Anexa 2)

Tratament. În marea majoritate a cazurilor (143 – 91,7%) intervenția chirurgicală a fost efectuată prin abord laparotomic și doar în 13 (8,3%) cazuri a fost folosit abordul laparoscopic. Tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat la 33 (21,2%) de paciente cu TOB și tratamentul chirurgical radical la 123 (78,8%) de paciente.

Printre toate cazurile de tratament chirurgical conservator, la 6 (3,8%) femei a fost efectuată chistectomia ovariană unilaterală, la 3 (1,9%) femei chistectomia ovariană bilaterală, la 9 (5,8%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie, la 2 (1,3%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie și apendicectomie, la 3 (1,9%) femei chistectomia ovariană cu anexectomie unilaterală și omentectomie, la 5 (3,2%) femei anexectomia unilaterală, la 3 (1,9%) femei

anexectomia unilaterală cu omentectomie și la 2 (1,3%) femei anexectomia unilaterală cu omentectomie și apendicectomie.

Printre toate cazurile de tratament chirurgical radical, 2 (1,3%) paciente au suportat histerectomie totală cu anexectomie unilaterală și omentectomie, 6 (3,8%) paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, 85 (54,5%) de paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie și 24 (15,4%) de paciente – histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie. Printre 6 paciente cu TOB care au suportat histerectomie totală în antecedente, la 5 (3,2%) femei a fost efectuată anexectomia unilaterală cu omentectomie și la 1 (0,6%) femeie anexectomia unilaterală cu omentectomie și apendicectomie.

Biopsia peritoneală a fost efectuată la 39 (25,0%) paciente cu TOB. Din lotul general de studiu, 78 (50,0%) de paciente nu au administrat și 78 (50,0%) de paciente au administrat cure de chimioterapie, inclusiv în 44 (28,2%) de cazuri câte 3 cure, în 19 (12,2%) cazuri câte 4 cure, în 14 (9,0%) cazuri câte 6 cure și într-un caz 8 cure.

Peste ½ dintre paciente (43 – 55,1%) au administrat schema CP Cisplatin+Ciclofosfan, circa 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+Ciclofosfamida.

Așadar, tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat la 21,2% paciente cu TOB și tratamentul chirurgical radical – la 78,8% paciente. Din lotul general de studiu, 50,0% de paciente au administrat cure de chimioterapie, inclusiv în 28,2% cazuri câte 3 cure, în 12,2% cazuri câte 4 cure, în 9,0% cazuri câte 6 cure și într-un caz 8 cure.

3.2. Particularitățile clinico-paraclinice ale pacientelor cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical și chimioterapic

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) (figura 13).

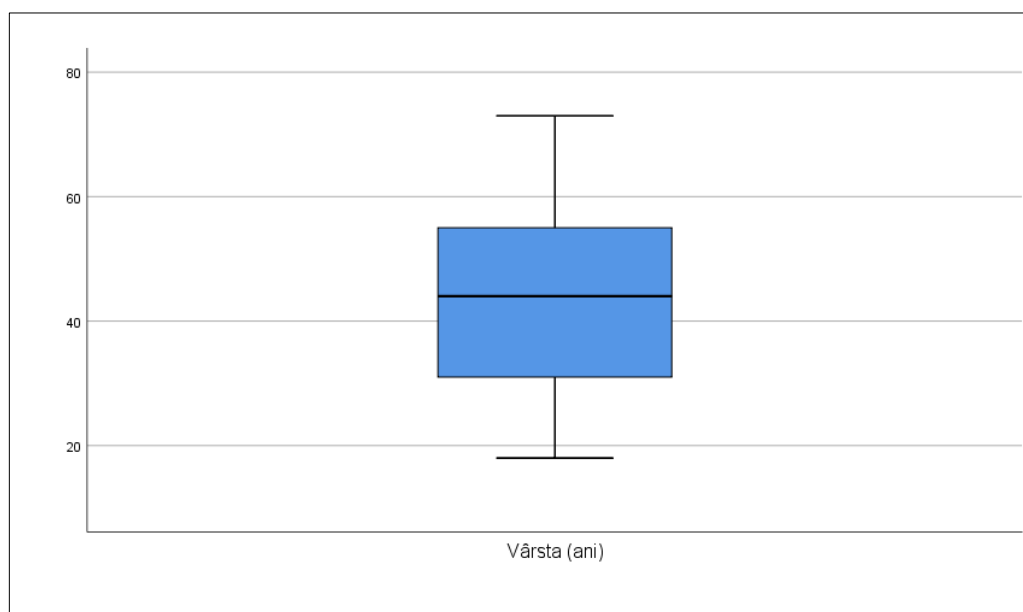


Figura 13. Vârsta medie a pacientelor cu TOB din lotul de bază.

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 14). 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.

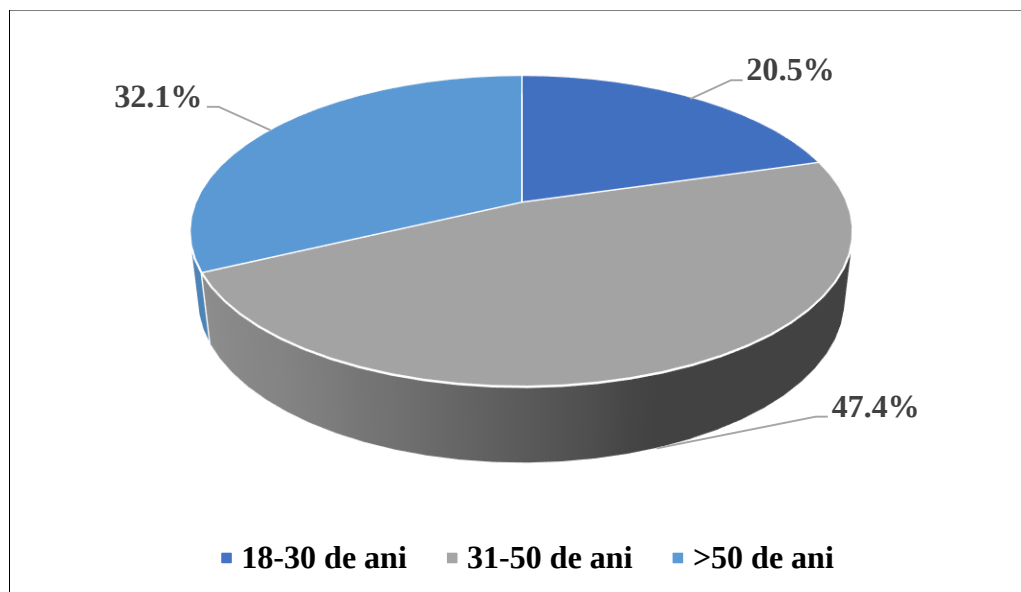


Figura 14. Repartizarea pacientelor cu TOB din lotul de bază în funcție de grupul de vârstă.

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%) cate 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 cate 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 valoarea 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 (figura 15). Antigenul carbohidrat CA19-9 avea o valoarea 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 (figura 16). Antigenul carcino-embrionar CEA avea o valoarea 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 (figura 17).

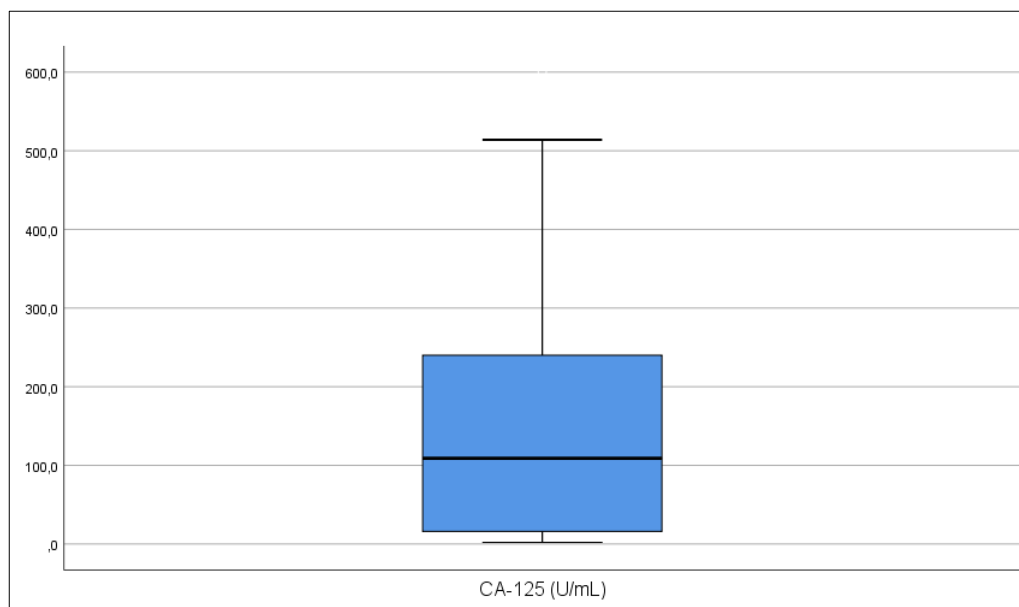


Figura 15. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la pacientele cu TOB din lotul de bază.

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 valoarea 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

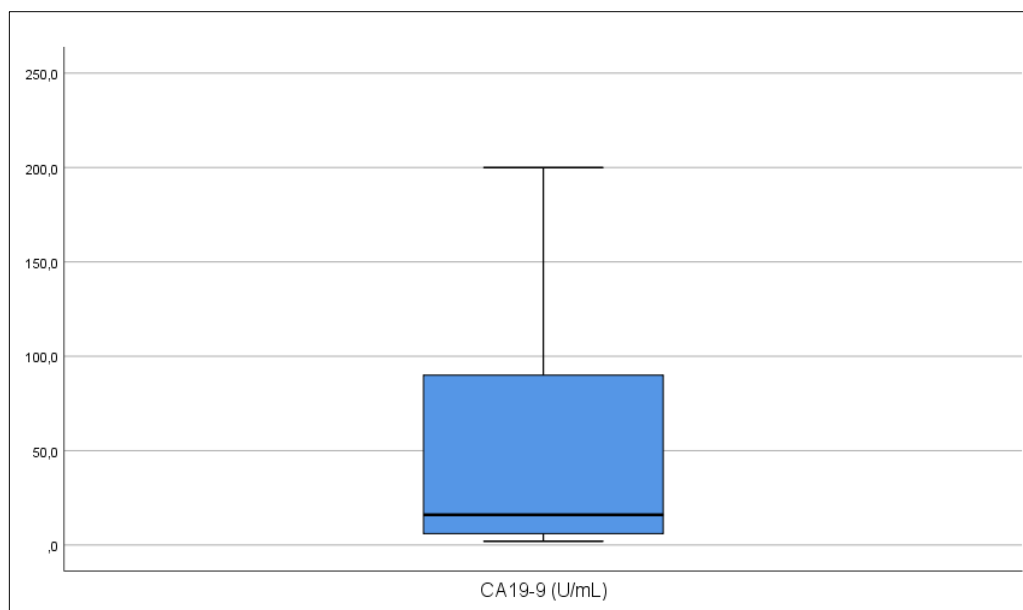


Figura 16. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la pacientele cu TOB din lotul de bază.

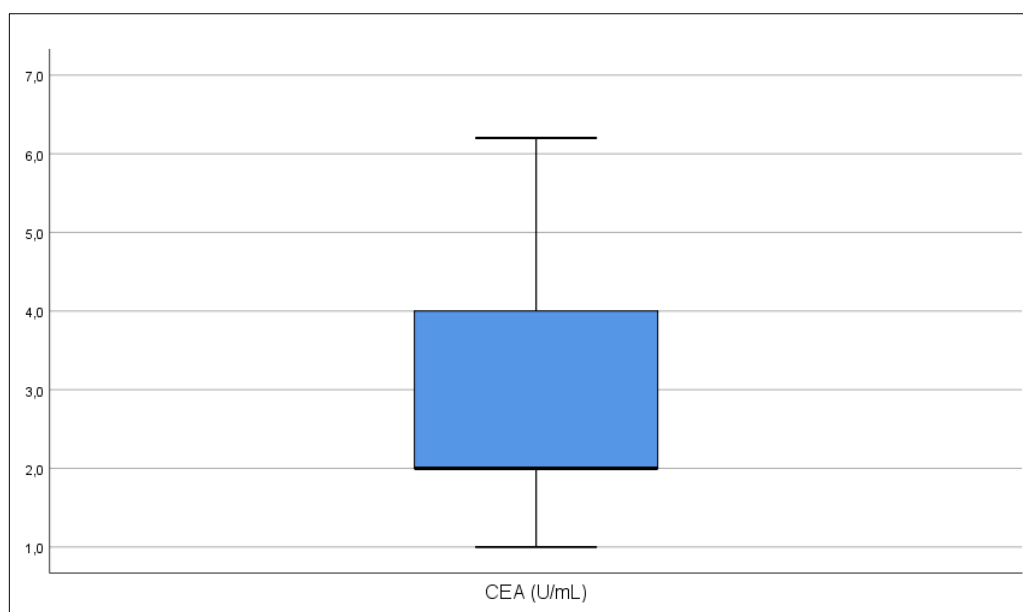


Figura 17. Valoarea medie a antigenului carcino-embriionar CEA la pacientele cu TOB din lotul de bază.

era crescut la 70,5% paciente, antigenul carbohidrat CA19-9 – la 37,2% paciente și antigenul carcino-embriionar 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 (figura 18).

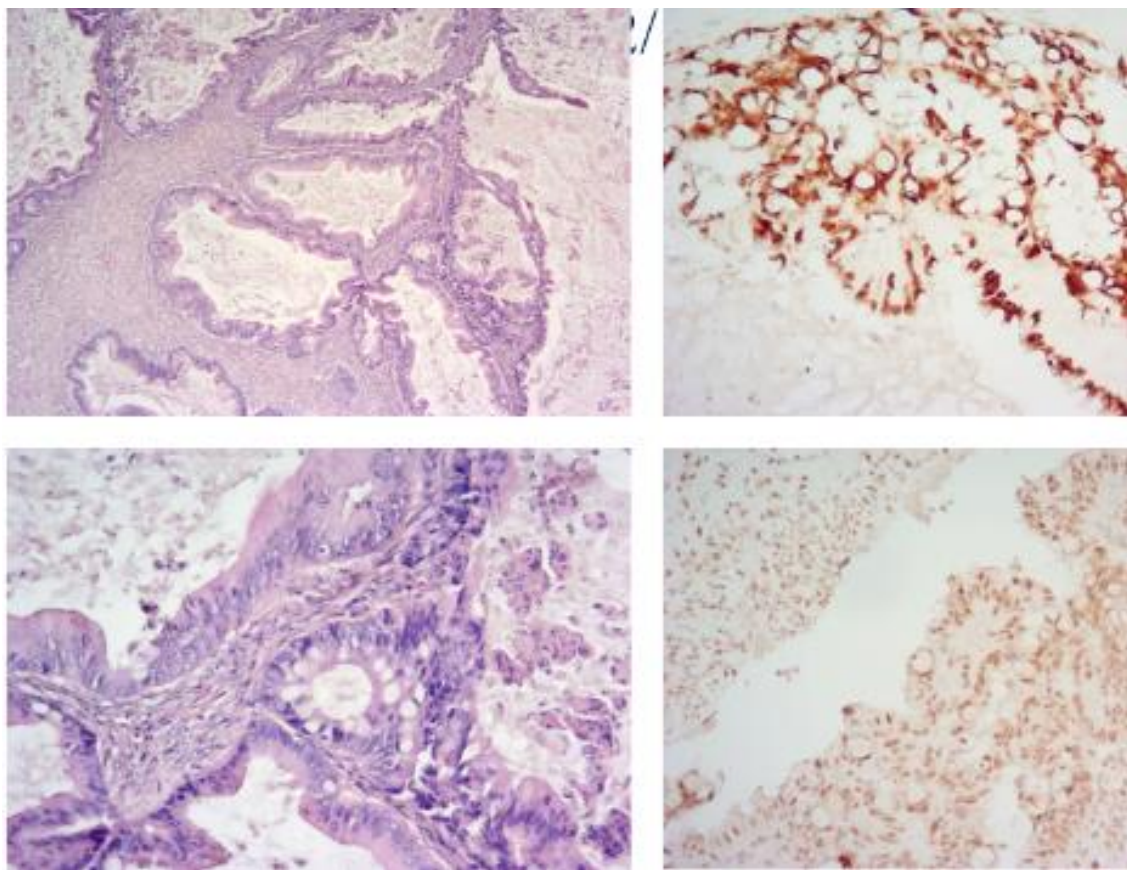


Figura 18. **Rezultat morfologic al pacienței cu TOB tip mucinos.** (Receptorii de estrogen pozitivi receptori de progesteron – pozitiv)

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, endometrioic – la 7 (9,0%) paciente, seros-mucinos – la 4 (5,1%) paciente, seros-endometrioic – la 7 (9,0%) paciente și mucinos-endometrioic – 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 (Anexa 2).

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 19).

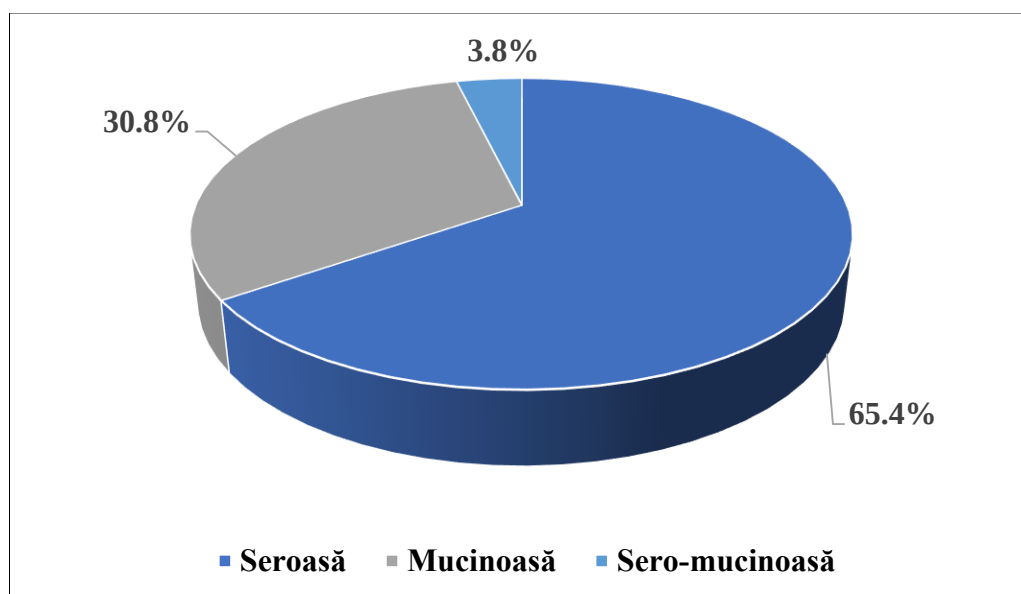


Figura 19. Repartizarea pacientelor din lotul de bază în funcție de forma histologică a TOB.

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 20).

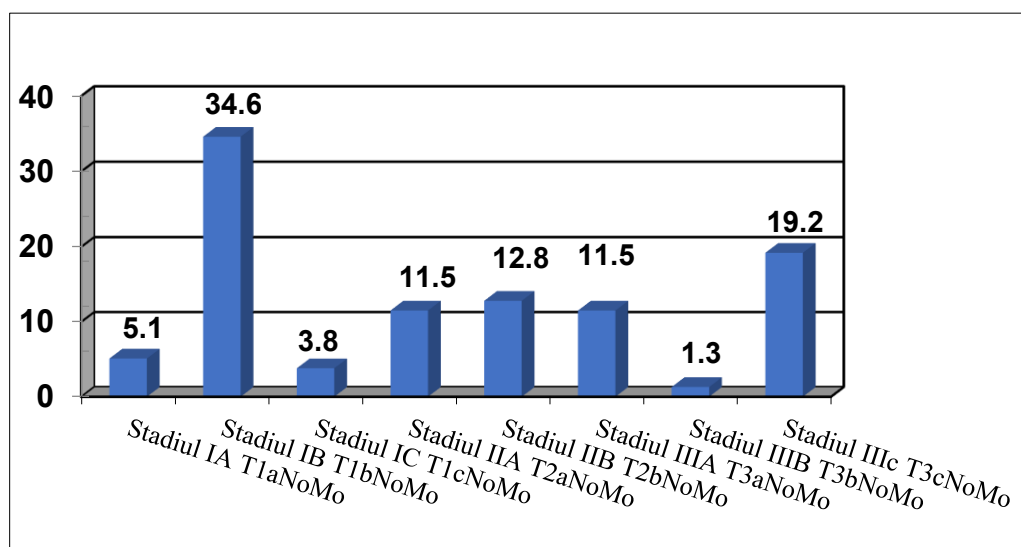


Figura 20. Repartizarea pacienților din lotul de bază în funcție de stadiul tumoral și TNM (%).

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+Ciclofosfamida.

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.

3.3. 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) (figura 21).

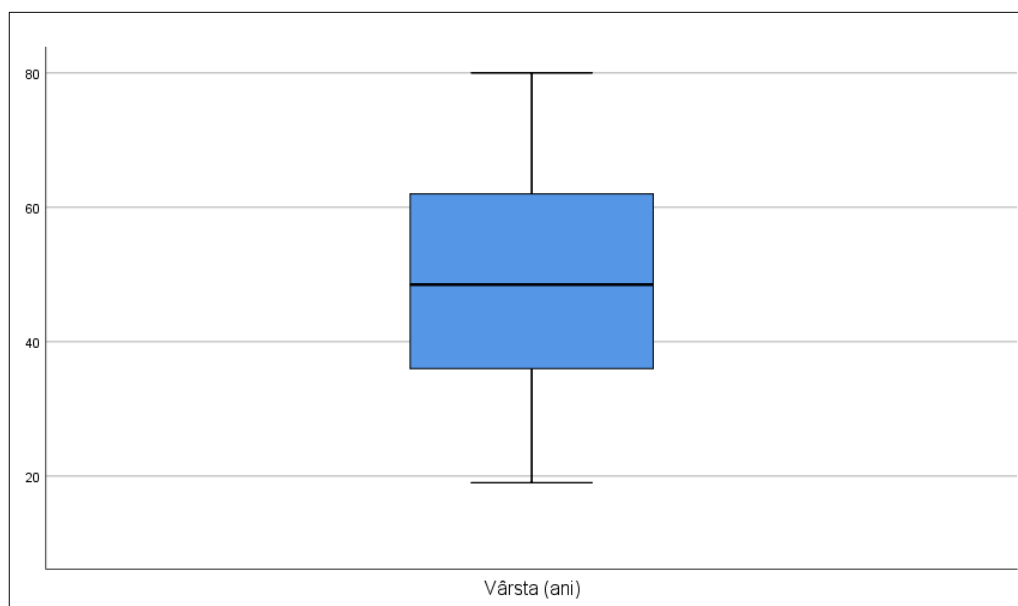


Figura 21. Vârsta medie a pacientelor cu TOB din lotul martor.

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 22). 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.

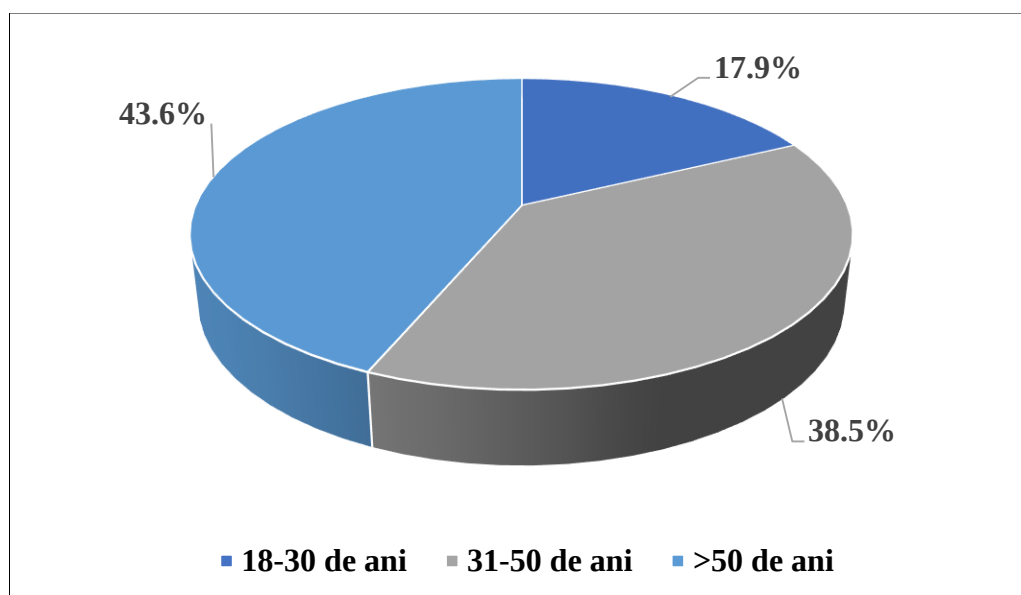


Figura 22. Repartizarea pacientelor cu TOB din lotul martor în funcție de grupul de vârstă.

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%) cate 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 cate 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 valoarea 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 (figura 23). Antigenul carbohidrat CA19-9 avea o valoarea 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 (figura 24). Antigenul carcino-embriionar CEA avea o valoarea 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 (figura 25).

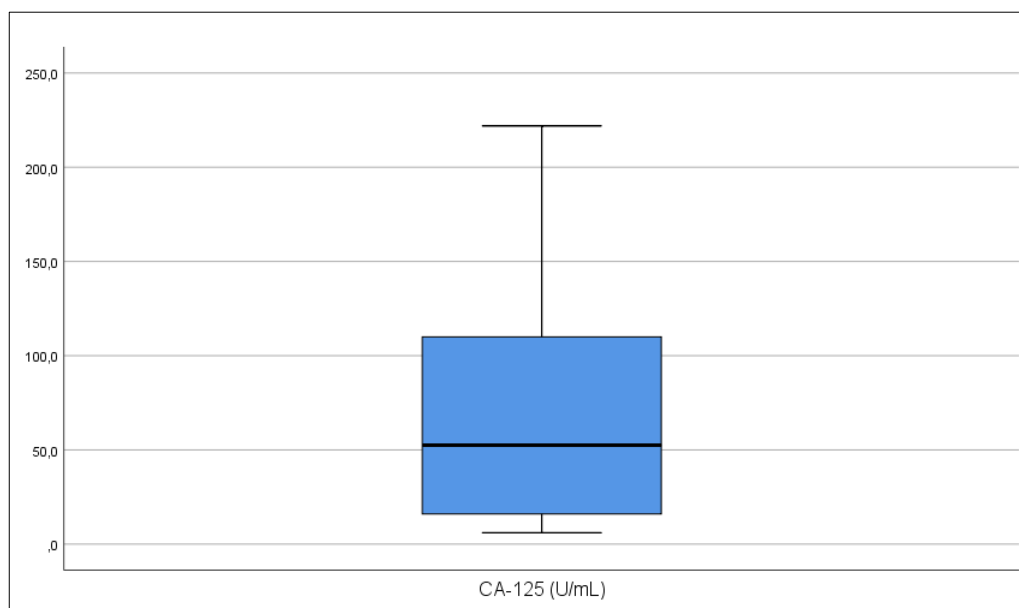


Figura 23. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la pacientele cu TOB din lotul martor.

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 valoarea 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.

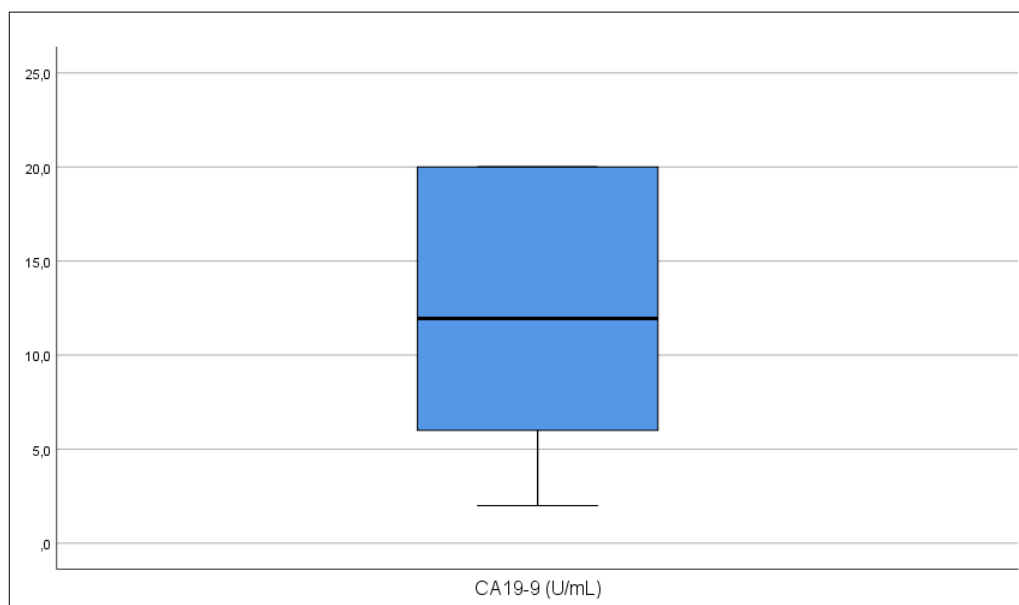


Figura 24. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la pacientele cu TOB din lotul martor.

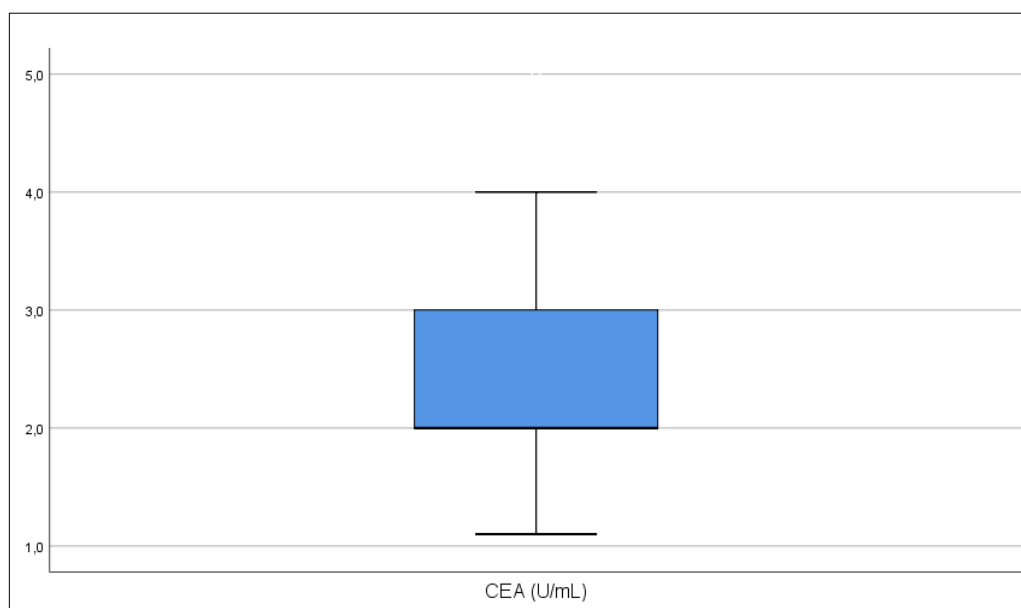


Figura 25. Valoarea medie a antigenului carcino-embrionar CEA la pacientele cu TOB din lotul martor.

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, endometrioizic – la 8 (10,3%) paciente, seros-mucinos – la 2 (2,6%) paciente și seros-endometrioizic – la 5 (6,4%) paciente (figura 26).

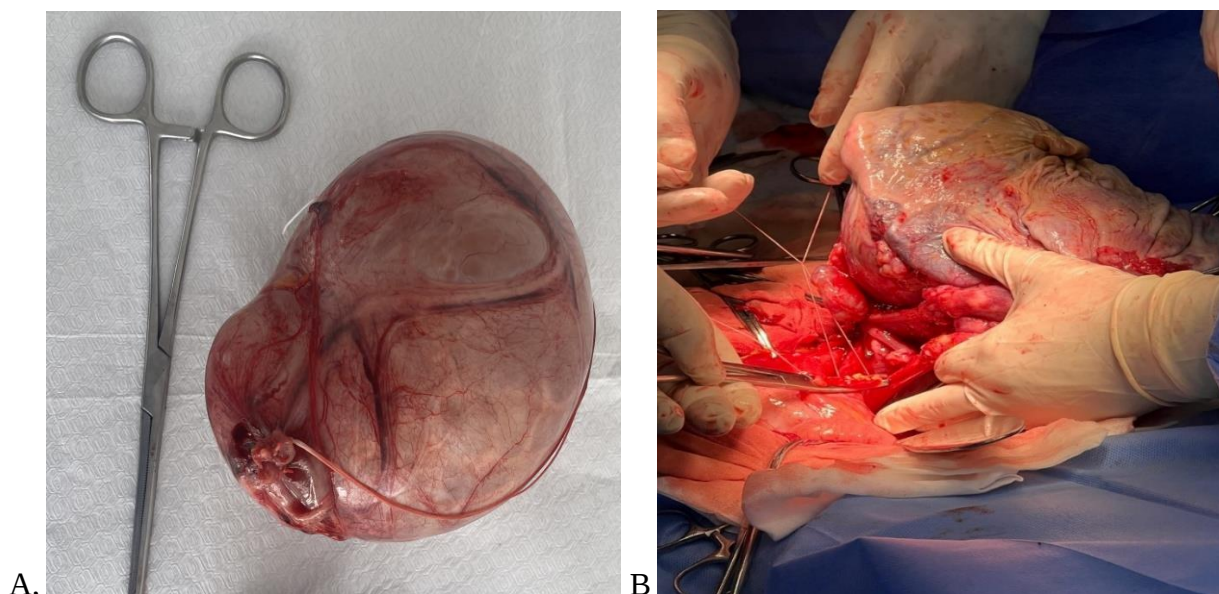


Figura 26. **Paciente cu TOB.** A TOB seros (aspectul conținutului chistic seros), B-TOB mucinos (aspectul chistului seros-mucinos).

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 27).

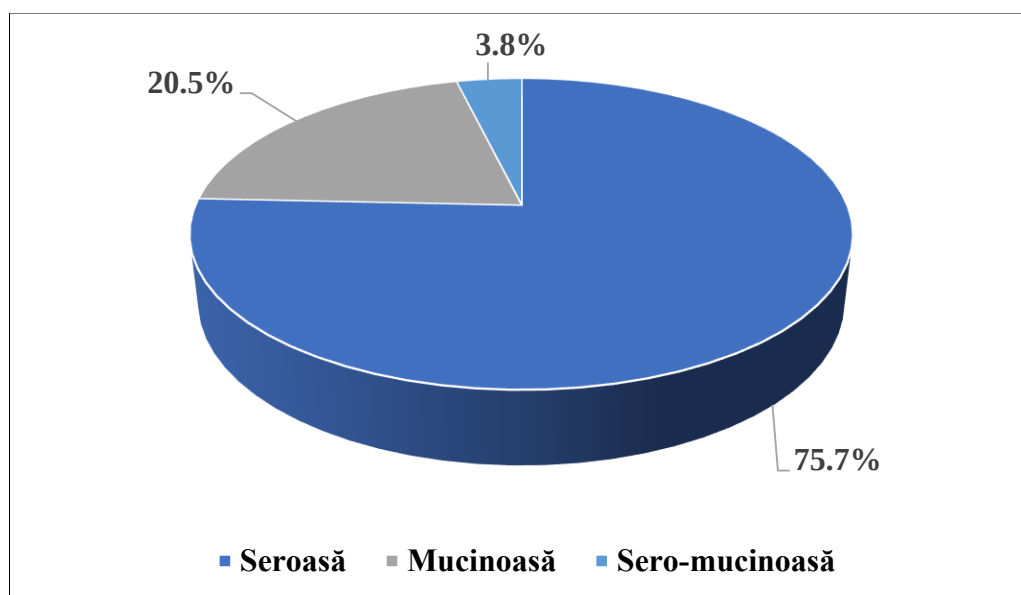


Figura 27. Repartizarea pacienților din lotul martor în funcție de forma histologică a TOB.

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 28).

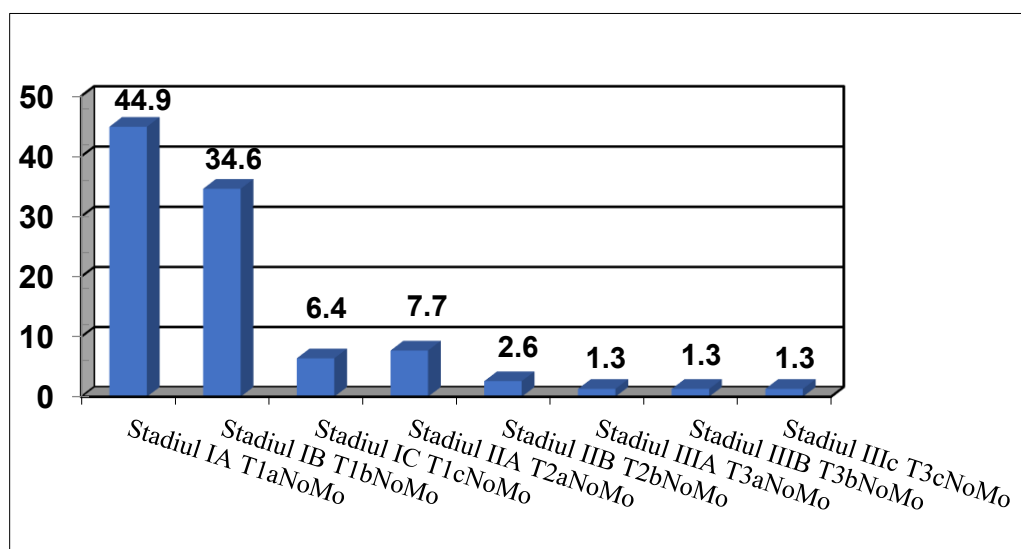


Figura 28. Repartizarea pacienților din lotul martor în funcție de stadiul tumoral și TNM (%).

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.

3.4. Analiză comparativă a pacienților cu tumori ovariene borderline, în funcție de loturile de studiu (LB și LM).

Date socio-demografice și anamnestice. În LB și LM din studiul nostru au fost incluse câte 78 de pacienți cu TOB, spitalizate în IMSP IO în perioada ianuarie 2015 – august 2024. Deși, vârsta medie a pacienților din LM era mai mare, comparativ cu paciențele din LB, această diferență nu a atins certitudine statistică ($48,58 \pm 16,4$ ani și $44,44 \pm 13,1$ ani, respectiv; $p > 0,05$) (figura 29).

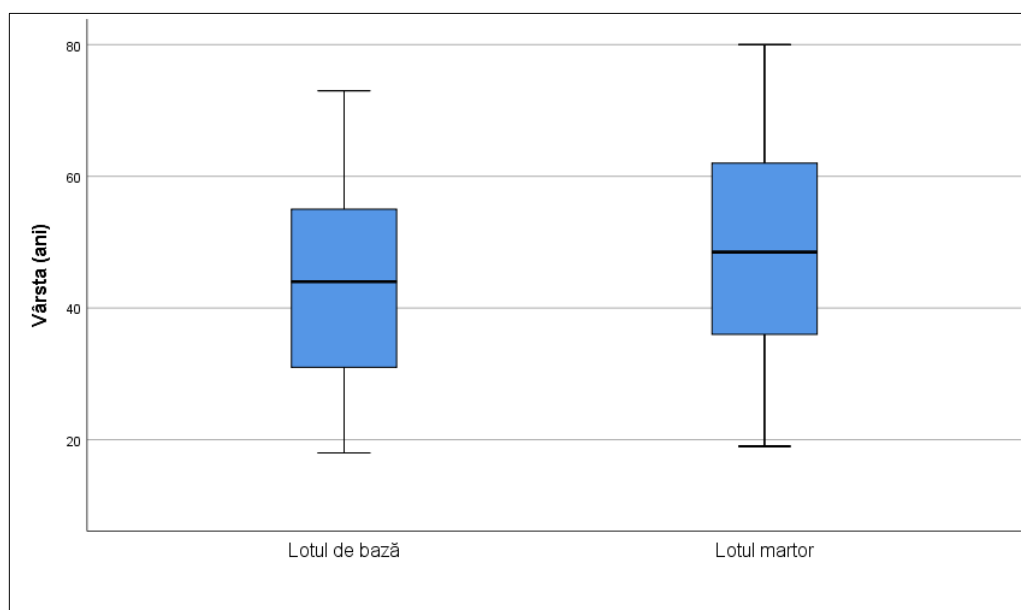


Figura 29. Vârsta medie a pacienților cu TOB din loturile de studiu.

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 (figura 30).

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

Paciențele 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 paciențele 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%) pacienți din LB și

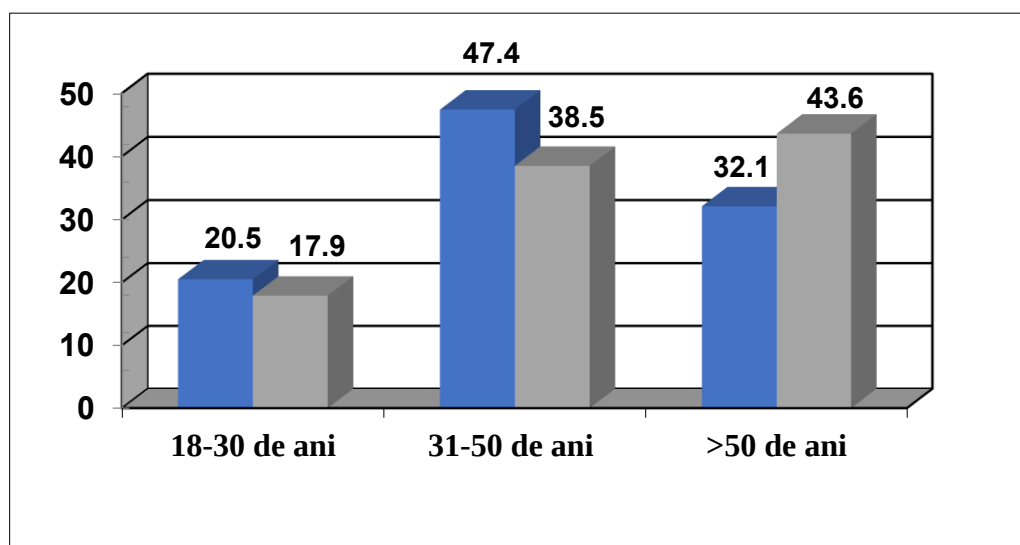


Figura 30. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de grupul de vârstă (%).

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, cate 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, acuza 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 paciențele din LB – 39 (50,0%) și 23 (29,5%) de paciențe, respectiv; $p < 0,01$. Localizarea tumorii pe anexa dreapta (18 - 23,1% paciențe din LB și 28 - 35,9% de paciențe din LM; $p > 0,05$) sau pe anexa stângă (16 - 20,5% paciențe din LB și 25 - 32,1% de paciențe din LM; $p > 0,05$) și imposibilitatea aprecierii tumorii (5 - 6,4% paciențe din LB și 2 - 2,6% paciențe din LM; $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu.

La paciențele 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 paciențele cu TOB din LB, comparativ cu paciențele cu TOB din LM: $181,227 \pm 212,4$ U/mL și $102,30 \pm 134,6$ U/mL, respectiv; $p < 0,05$ (figura 3.25). Valorile medii ale antigenului carbohidrat CA19-9 ($55,98 \pm 73,7$ U/mL la paciențele din LB și $29,15 \pm 38,3$ U/mL la paciențele din LM; $p > 0,05$) și antigenului carcino-embrionar CEA ($6,09 \pm 18,23$ U/mL la paciențele din LB și $2,73 \pm 2,1$ U/mL la paciențele din LM; $p > 0,05$) aveau doar o tendință de creștere la paciențele din LB, care nu a atins certitudine statistică (figurile 31,32 și 33).

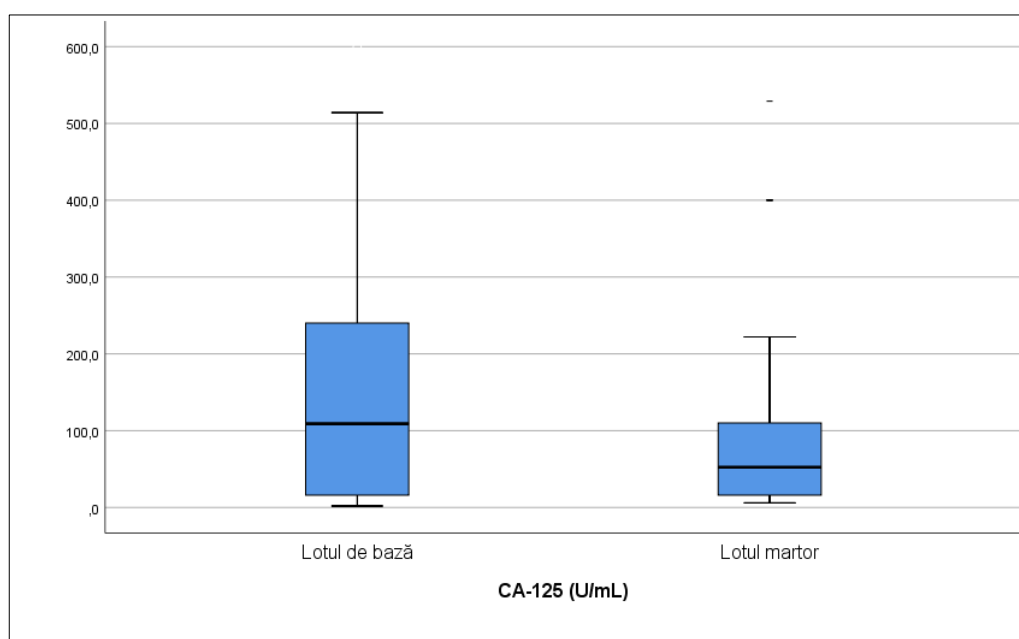


Figura 31. Valoarea medie a antigenului canceros CA-125 la paciențele cu TOB din loturile de studiu.

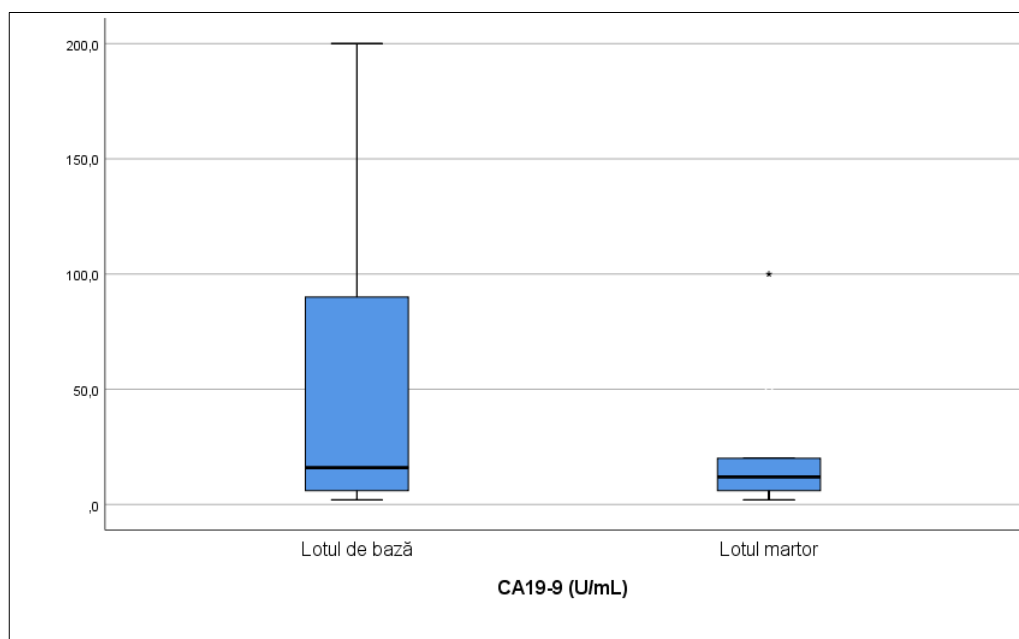


Figura 32. Valoarea medie a antigenului carbohidrat CA19-9 la pacientele cu TOB din loturile de studiu.

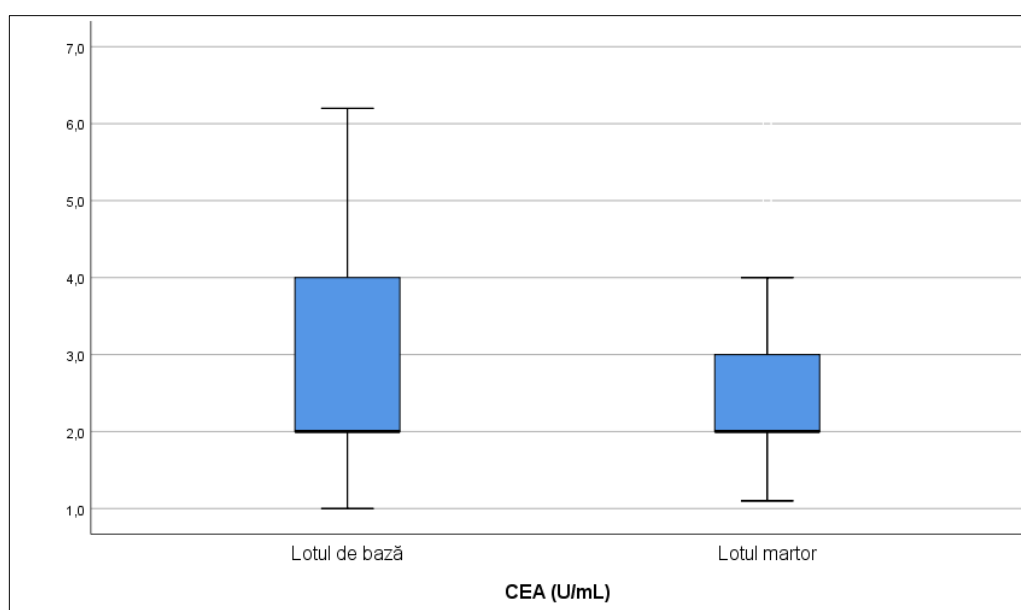


Figura 33. Valoarea medie a antigenului carcino-embrionar CEA la pacientele cu TOB din loturile de studiu.

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%) paciente din LM ($p > 0,05$). Antigenul carcino-embrionar 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%) paciente din LB și la 8 (10,3%) 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 ($p>0,05$) (figura 34).

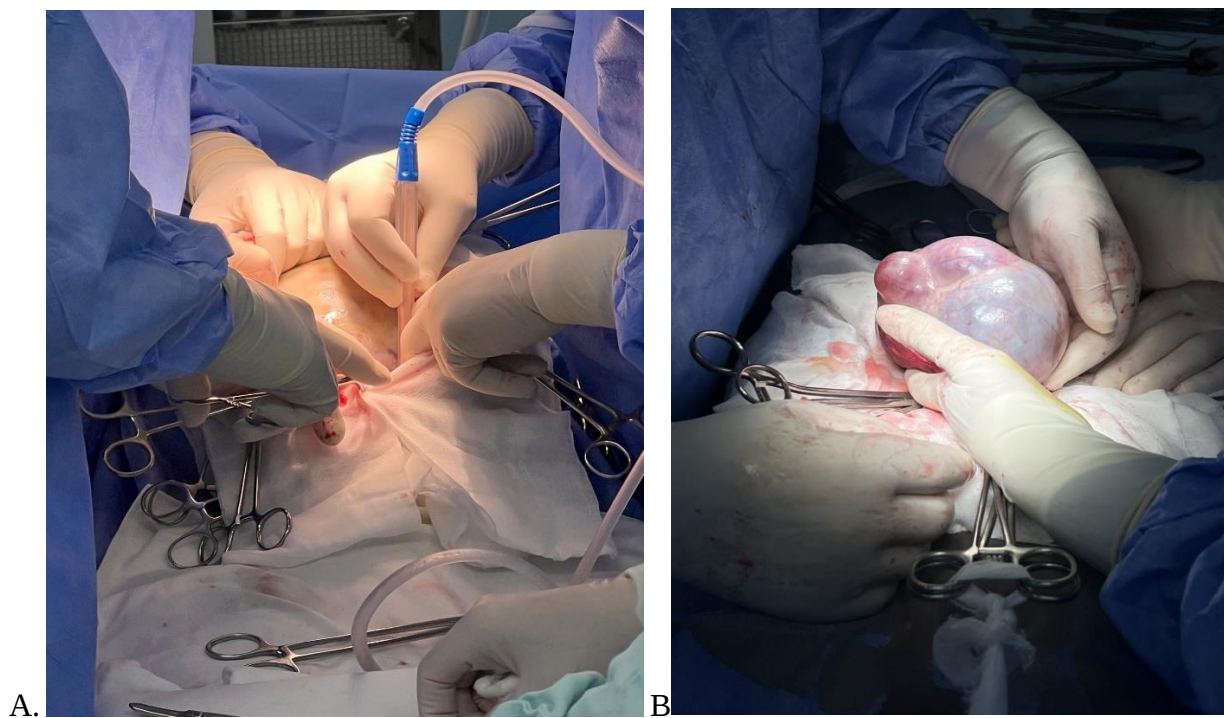


Figura 34. **Paciente cu TOB** (A-mucinoasă de 34,56±19,5 cm, B seroasă de 12cm).

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 35).

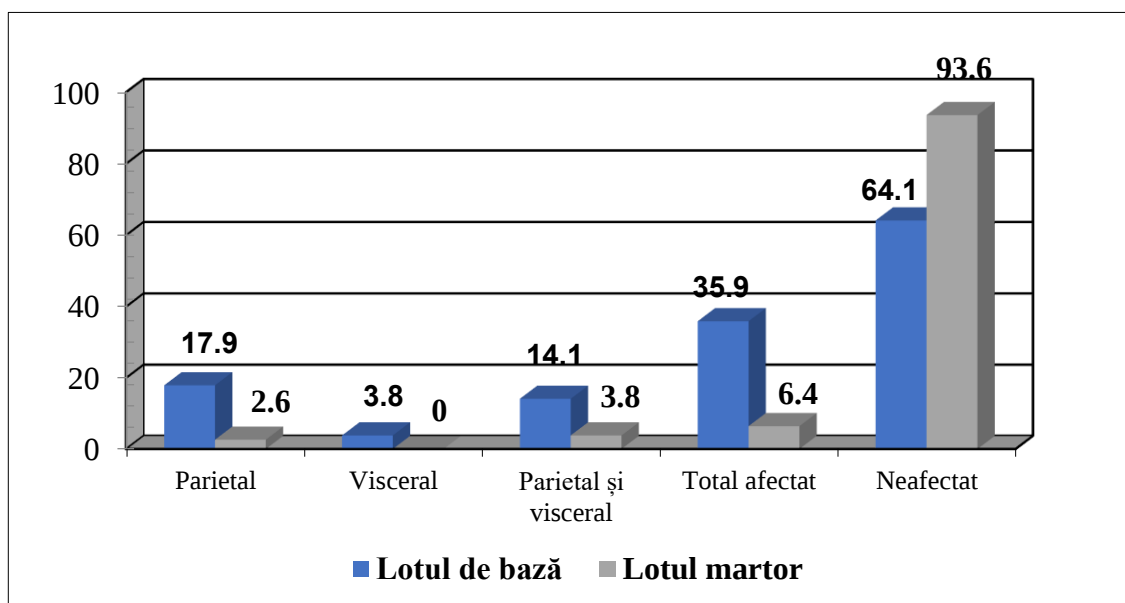


Figura 35. **Repartizarea pacientelor din loturile de studiu în funcție de afectarea peritoneului.**

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

Aspectul seros al conținutului chistic a fost semnificativ statistic mai frecvent determinat la pacientele 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 (figura 36).

Vegetațiile pe suprafața externă și internă a tumorii au fost constatate semnificativ statistic mai frecvent la pacientele 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 pacientele 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% paciente din LB și la 1 - 1,3% pacientă din LM; $p>0,05$) și pe suprafața internă a tumorii (la 48 - 61,5% de paciente din LB și la 59 - 75,6% de paciente din LM; $p>0,05$) au fost depistate similar în ambele loturi de studiu.

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

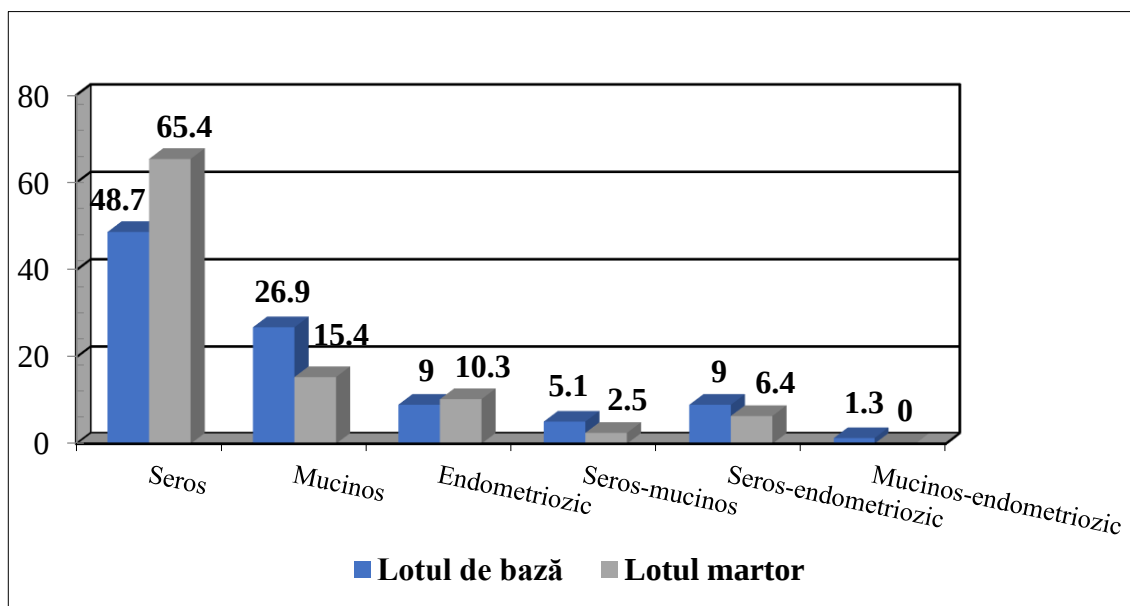


Figura 36. Repartizarea pacienților din loturile de studiu în funcție de aspectul conținutului chistic.

48 - 61,5% cazuri, respectiv; $p<0,01$). În funcție de volumul lichidului liber abdominal pacientele 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 paciente din LB și la 13 (86,7%) paciente din LM, iar aspectul mucinos – la 7 (23,3%) paciente din LB și la 2 (13,3%) paciente 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 pacientele 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 pacientele cu TOB din LB (tabelul 1).

Tratament. Tratamentul pacientelor 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%) paciente din LB și la 10 (12,8%) paciente din LM. Tratamentul chirurgical conservator a fost efectuat la 16 (20,5%) paciente cu TOB din LB și la 17 (21,8%) paciente cu TOB din LM ($p > 0,05$), iar tratamentul chirurgical radical la 62 (79,5%) și la 61 (78,2%) de paciente, respectiv, ($p > 0,05$) (tabelul 2).

Tabelul 1. Repartizarea pacientelor 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 – ne semnificativ.

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

Așadar, în studiul nostru nu am constatat diferențe semnificative statistice privind formele histologice ale TOB în ambele loturi de studiu. Pacienții 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; $p < 0,001$). Pacienții 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 pacienților cu TOB a fost similar în ambele loturi de studiu.

Tabelul 2. Repartizarea pacienților 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					
Histerectomie totală cu anexectomie unilaterală și omentectomie	0	0	2	2,6	NS
Histerectomie totală cu Anexectomie bilaterală	2	2,6	4	5,1	NS
Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie	45	57,7	40	51,3	NS
Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie	14	17,9	10	12,8	NS
Histerectomie totală în antecedente cu anexectomie bilaterală și omentectomie	3	3,8	0	0	NS
Histerectomie totală în antecedente cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie	1	1,3	0	0	NS
Histerectomie totală în antecedente cu anexectomie unilaterală și omentectomie	0	0	5	6,4	NS

Notă: NS – ne semnificativ.

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%).

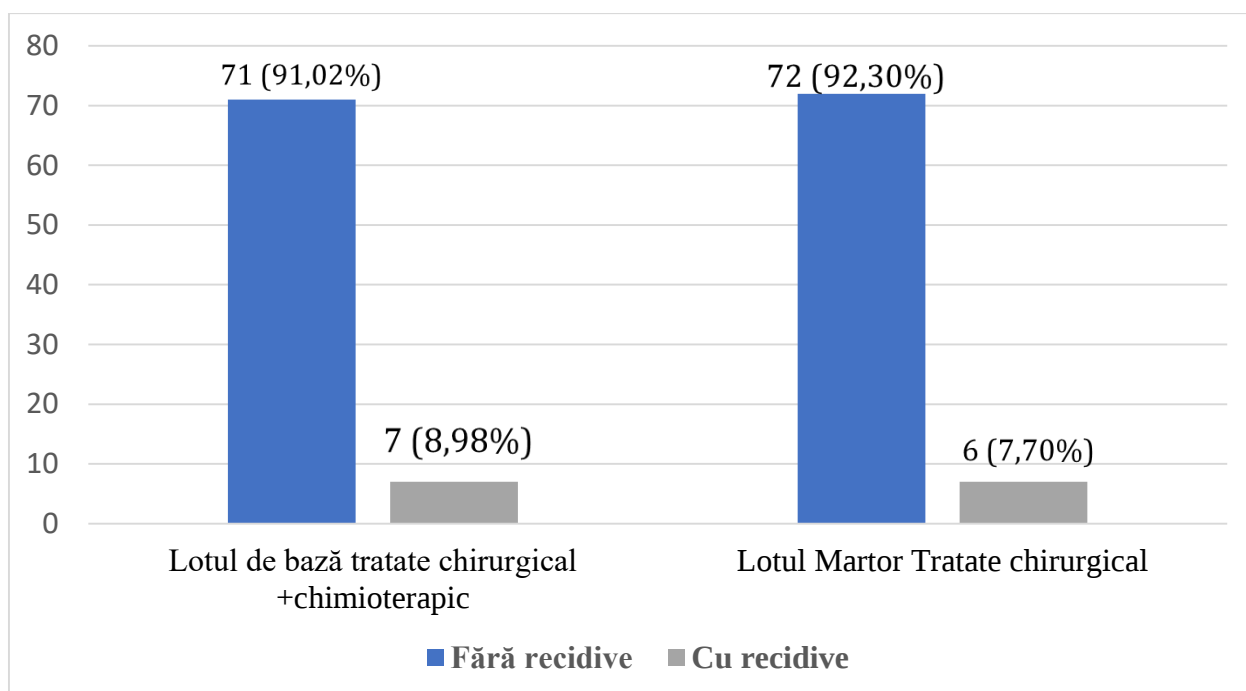


Figura 37. Repartizarea pacienților din loturile de studiu LB și LM în funcție de prezența recidivelor (perioada de 5 ani).

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 tumori 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.

4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

TOB sunt neoplasme non-invazive cu prognostic excelent, caracterizate prin proliferare epitelială atipică, atipie nucleară și un nivel de activitate mitotică între cel al leziunilor benigne și al cancerului invaziv [10, 100, 152, 157, 158, 172].

TOB reprezintă 5% din toate tumorile ovariene epiteliale și 10-20% din toate neoplaziile ovariene epiteliale [22, 27, 57, 68, 75, 138, 145]. Majoritatea TOB sunt comparabile cu chisturile benigne, dar 10-15% pot dezvolta un comportament clinic agresiv, cu potențial de extindere dincolo de ovar și capacitatea de a recidiva sub formă de carcinom invaziv, asociate cu prognostic prost pentru pacientă [155].

Deși savanții sunt de acord cu faptul că rezecția chirurgicală completă a tumorii este cea mai bună metodă curativă pentru TOB, nu există răspunsuri clare cu privire la amploarea intervenției chirurgicale, păstrarea fertilității în tratamentul femeilor în vârstă reproductivă, utilizarea chirurgiei laparoscopice, administrarea chimioterapiei postoperatorii și a tratamentelor pentru infertilitate [138].

TOB apar cel mai frecvent într-un stadiu precoce la femeile mai tinere (până la vârsta de 40 de ani), frecvent nulipare și de vârstă fertilă, fiind potențiali candidați pentru intervenții chirurgicale care prezervează fertilitatea [10, 100, 152, 157, 158, 159, 172].

Conform rezultatelor mai multor studii, vârsta medie la diagnosticul TOB a fost de 40-45 de ani, comparativ cu aproximativ 60 de ani pentru femeile cu carcinom invaziv. În 27-48,2% din cazuri, pacientele aveau vârsta sub 40 de ani, femei care doresc să-și mențină potențialul fertil [22, 35, 75, 138, 145, 154, 155].

În studiul retrospectiv, realizat de Li N. și coautorii pe un lot din 448 de paciente cu TOB, vârsta medie la diagnostic a fost de 37,1 ani (de la 11 până la 82 de ani) [104]. Abdallah R. și coautorii au realizat un studiu retrospectiv cu 57 de paciente cu TOB, vârsta medie la diagnostic fiind de 45,21 de ani, inclusiv 36,8% erau nulipare [23]. Gaballa K. și coautorii în studiul său retrospectiv au constatat o vârstă medie printre 27 de paciente cu TOB de $47,67 \pm 16,39$ ani [72]. Alt studiu retrospectiv a evaluat 42 de femei cu TOB cu vârsta medie de 58,5 ani (de la 26 până la 85 de ani), inclusiv 73,8% au fost în postmenopauză [94]. Astfel, conform rezultatelor studiilor retrospective de cohortă, vârsta medie a pacientelor cu TOB la diagnostic varia în limitele 37,1-58,5 ani.

Vârsta pacientelor din studiul nostru se încadrează în limitele de vârstă a pacientelor cu TOB descrise în literatura de specialitate. În lotul general am inclus 156 de paciente cu TOB cu vârsta medie de $46,51 \pm 14,9$ ani (de la 18 de ani până la 80 de ani). Rata femeilor nulipare în lotul

nostru de studiu (27,6%) era similară cu cea raportată de Guvenal T. și coautorii (28,9%) [82], însă era mai mică, comparativ cu rezultatele studiilor lui Abdallah R. și coautorii (36,8%) [23] și a lui Aziz A. și coautorii (43,8%) [27].

Rata femeilor în menopauză din studiul nostru era mai mică (40,4%), comparativ cu rezultatele studiilor lui Kipp B. și coautorii (73,8%) [94] și a lui Koensgen D. și coautorii (61,1%) [97], și mai mare, comparativ cu rezultatele studiilor lui Gokcu M. și coautorii (31,0%) [75] și Guvenal T. și coautorii (28,9%) [82].

Cota parte a pacientelor cu TOB în funcție de grupul de vârstă, de asemenea, variază în diferite studii. Într-un studiu, similar cu studiul nostru, au fost incluse 19,3% femei cu vârsta sub 30 de ani, 36,8% femei în vârstă de 30-49 de ani, 36,8% femei în vârstă de 50-69 de ani și 7,0% femei de 70 de ani și mai mult [23]. În lotul nostru, 19,2% paciente aveau vârsta în limitele 18-30 de ani, 42,9% – în limitele 31-50 de ani și 37,8% – mai mare de 50 de ani, iar 35,3% femei aveau vârsta sub 40 de ani.

Gaballa K. și coautorii în studiul său retrospectiv cu 27 de paciente cu TOB nu a constatat comorbidități la 63,0% femei. Hipertensiune arterială prezentau 7,4% paciente, diabet zaharat – 7,4%, hipertensiune arterială și diabet zaharat – 11,1%, astm – 7,4% și accident vascular cerebral – 3,7% paciente [72]. Afecțiuni tumorale în istoricul familial au menționat 51,9% femei cu TOB [97].

Pacientele din studiul nostru au menționat mult mai frecvent maladii concomitente: afecțiuni cardiovasculare în 37,2% cazuri, afecțiuni endocrine în 45,5% cazuri, tumori benigne uterine în 25,6% cazuri și boli sexual transmisibile în 1,3% cazuri. Doar la 34,0% paciente cu TOB comorbiditățile concomitente lipseau.

Analiza expunerii la factori nocivi a constatat că în lotul nostru de studiu rata pacientelor cu TOB care fumau era mult mai mică (5,8%), comparativ cu femeile din alte studii similare (20,1-27,8%) [82, 97].

Pacientele înrolate într-un studiu retrospectiv (54 de femei cu TOB cu vârstă medie de 54,6 ani) au menționat în medie 1,9 sarcini până la momentul diagnosticului. Dintre acestea, o valoare medie de 0,2 au fost avorturi spontane și de 0,3 au fost avorturi medicale [97].

În lotul nostru general de studiu, nașteri anterioare au indicat 72,4% femei, inclusiv 24,8% paciente câte 1 naștere, 50,4% paciente câte 2 nașteri, 13,3% paciente câte 3 nașteri, 9,7% câte 4 nașteri și 1,8% paciente câte 5 nașteri. Valoarea medie a nașterilor a fost de $2,13 \pm 1,0$ nașteri (de la 1 naștere până la 5 nașteri).

Conform multiplelor studii realizate, 70-85% din cazuri sunt diagnosticate cu TOB în stadiul I, 20-21% – în stadiul II și III și sub 1% – în stadiul IV [10, 44, 68, 93, 94, 112, 151].

Un studiu retrospectiv de amploare, realizat pe 370 de femei tratate cu TOB, a diagnosticat maladia în stadiul I la 311 (84%) paciente, în stadiul II – la 20 (6%) de paciente și în stadiul III – la 39 (10%) de paciente. Nicio femeie nu a prezentat TOB în stadiul IV [155]. În alt studiu mare retrospectiv-prospectiv, care a inclus un lot din 950 de femei cu TOB, 82,3% au fost diagnosticate cu stadiul I al maladii, 7,6% – cu stadiul II și 10,1% – cu stadiul III. Stadiul IV al maladii nu a fost constatat [32]. Li N. și coautorii au evaluat 448 de paciente cu TOB și majoritatea au fost în stadiul I (77,46%), 4,46% în stadiul II, 16,52% în stadiul III și 1,56% în stadiul IV [104]. Într-un studiu retrospectiv cu 539 paciente cu TOB, stadiul I al maladii a fost diagnosticat la 91,8%, stadiul II – la 2,5%, stadiul III – la 5,4% și stadiul IV – la 0,3% femei [82]. Kipp B. și coautorii, în studiul său retrospectiv printre 42 de paciente cu TOB a evidențiat stadiul I în 36 (85,7%) de cazuri, stadiul II în 3 (7,1%) cazuri și stadiul III în 3 (7,1%) cazuri [94]. Autorii unei revizuri sistematice a literaturii cu 6.362 de paciente cu TOB au obținut rezultate similare: 78,9% femei aveau stadiul I și 21,1% – stadiul II-IV, stadiul 4 fiind foarte rar diagnosticat [68, 110].

În funcție de stadiul tumoral, pacientele cu TOB din studiul nostru au fost divizate după cum urmează: stadiul I – 64,7%, stadiul II – 17,3% și stadiul III – 18,0%. TOB în stadiul IV nu au fost constatate. Astfel, rezultatele noastre nu sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate – noi am constatat o rată mai mică de TOB în stadiul I și o rată mai mare de TOB în stadiile II și III.

Analiza în funcție de substadii a constatat aceeași tendință. Gokcu M. și coautorii au raportat următoarea repartizare în funcție de substadii printre 733 de paciente cu TOB: IA – 70,4%, IB – 10,1%, IC – 8,7%, IIA – 0,3%, IIB – 0,8%, IIC – 1,1%, IIIA – 0%, IIIB – 1,5%, IIIC – 7,1% și IV – 0% [75]. Guvenal T. și coautorii, în lotul său de 539 de paciente cu TOB, au diagnosticat următoarele substadii ale maladii: IA – în 73,5% cazuri, IB – în 8,3% cazuri, IC – în 10,0% cazuri, IIA – în 2,0% cazuri, IIC – în 10,5% cazuri, IIIA – în 2,0% cazuri, IIIB – în 1,0% cazuri, IIIC – în 2,5% cazuri și IV – în 0,3% cazuri [82].

Printre pacientele cu TOB din studiul nostru au fost constatate următoarele substadii: IA – 25,0%, IB – 34,6%, IC – 5,1%, IIA – 9,6%, IIB – 7,7%, IIIA – 6,4%, IIIB – 1,3%, IIIC – 10,3% și IV – 0%.

Marea majoritate a TOB (circa 96%) sunt de tip seros sau mucinos, reprezentând, conform rezultatelor revizuirilor sistematice a literaturii, 43,0-53,3% și 42,5-52,0%, respectiv. Celelalte 4-5% sunt TOB endometrioide, cu celule clare, cu celule tranziționale (Brenner) sau mixte [27, 145, 154, 155]. Conform altor studii și revizuri sistematice a literaturii, TOB seroase reprezintă 53-65%, TOB mucinoase – 32-42% și celelalte forme – sub 5% [22, 24, 68, 97].

Autorii unui studiu de amploare retrospectiv-prospectiv, au evaluat un lot din 950 de femei cu TOB și au constatat că 2/3 (69,5%) dintre paciente prezentau TOB seroase și 30,5% – TOB mucinoase [32]. Gokcu M. și coautorii în studiul său retrospectiv multicentric pe un eșantion din 733 de paciente cu TOB au diagnosticat forme seroase în 72,9% cazuri, forme mucinoase în 21,8% cazuri și alte forme în 5,3% cazuri [75]. Guvenal T. și coautorii au evaluat retrospectiv un eșantion din 539 de paciente cu TOB și au identificat forme seroase în 61,6% cazuri, forme mucinoase în 31,6% cazuri, forme mixte (sero-mucinoase) în 3,8% cazuri și alte forme în 3,0% cazuri [82]. Analiza mai multor studii retrospective cu eșantioane de la 27 de paciente până la 448 de paciente cu TOB a constatat următoarele forme histologice ale maladiei: seroase – 40,7-60,4%, mucinoase – 33,48-51,90%, mixte – 2,9-7,4% și endometrioid – 1,4-2,4% [23, 35, 72, 94, 104].

Analiza formelor histologice ale TOB din lotul nostru general de studiu a evidențiat TOB seroase în 70,5% cazuri, TOB mucinoase în 25,6% cazuri și TOB mixte (sero-mucinoase) în 3,9% cazuri. Aceste rezultate coincid cu datele prezentate de du Bois A. și coautorii [32], însă diferă semnificativ de celelalte studii menționate anterior [23, 72, 94, 104]. În plus, literatura de specialitate menționează și diferențe geografice în prevalența formelor histologice ale TOB. În țările occidentale (SUA, Franța și Italia) cel mai frecvent este tipul seros de TOB, în timp ce în Coreea și Japonia – tipul mucinos este mai frecvent [145].

Așadar, în lotul general din studiul nostru au fost incluse 156 de paciente cu TOB în vârstă de 18-80 de ani (vârsta medie $46,51 \pm 14,9$ ani) cu 35,3% femei sub vârsta de 40 de ani. Forma seroasă a fost diagnosticată în 70,5% cazuri, forma mucinoasă – în 25,6% cazuri și forma mixtă (sero-mucinoase) – în 3,9% cazuri. În funcție de stadiul tumoral, pacientele cu TOB din studiul nostru prezentau stadiul I în 64,7% cazuri, stadiul II în 17,3% cazuri și stadiul III în 18,0% cazuri. Deși mai mulți parametri variază semnificativ în diferite studii, vârsta pacientelor din studiul nostru (valoarea medie și ratele diferitor grupuri de vârstă), ratele femeilor nulipare și în menopauză se încadrează în limitele raportate în literatura de specialitate. Pacientele din studiul nostru au menționat mult mai frecvent maladii concomitente, frecvență mult mai mică a tabagismului, rate mai mari a nașterilor anterioare diagnosticului, a TOB seroase și a TOB în stadiile II și III, rate mai mici a TOB mucinoase și a TOB în stadiul I, comparativ cu femeile cu TOB din alte studii similare.

Circa 16-30% dintre pacientele cu TOB sunt asimptomatice și o masă pelviană poate fi descoperită la examenul pelvin de rutină. Aproximativ 50-75% dintre paciente acuză cel puțin un simptom, acestea fiind adesea nespecifice și similare altor tumori anexiale: durere pelvină și/sau distensie de abdomen, disfuncții intestinale, flatulență, fatigabilitate persistentă, scădere în

greutate, împreună cu nivele normale sau ușor crescute de CA-125. O minoritate de femei (10%) au dereglări menstruale [24, 53, 57, 145, 155, 167].

Majoritatea pacienților cu TOB (86,4%) prezentau simptome abdominale vagi și mase abdominale [72]. Durerea pelvină (39,0-55,0%) a fost cel mai frecvent simptom la prezentare, urmat de distensia abdominală (25,5-55,0%) și dereglările menstruale (4,5-12,5%) [35, 53, 72, 97]. La 16,3% paciente, masa pelvină a fost descoperită în timpul examenului ginecologic de rutină [35].

Pacientele cu TOB din studiul nostru prezentau mult mai frecvent acuze: afectarea stării generale în 69,9% cazuri, sindrom algic al bazinului mic în 84,0% cazuri, masă tumorală palpabilă în bazinul mic în 66,7% cazuri, constipații cronice în 35,3% cazuri, dereglări dispeptice (greață, vomă) în 23,7% cazuri, dereglări ale ciclului menstrual în 36,5% cazuri.

Conform datelor diferitor studii, un procent semnificativ de TOB (aproximativ 40-50%) sunt bilaterale. În general, cu cât stadiul TOB este mai mare, cu atât crește probabilitatea de bilateralitate [84, 163]. În funcție de localizare, la pacientele din studiul nostru tumora ovariană se afla pe ovarul drept în 49 (31,4%) de cazuri, pe ovarul stâng – în 42 (26,9%) de cazuri și bilateral – în 65 (41,7%) de cazuri. Cu toate acestea, unele studii au constatat rate mai mici de localizare bilaterală a TOB: majoritatea pacienților au prezentat leziuni unilaterale (75,3-88,0%) și doar 12,0-24,7% paciente – leziuni bilaterale [27, 72, 94, 104].

În 2 studii retrospective cu 539 și 733 de paciente cu TOB, valoarea mediană a dimensiunii tumorii reprezenta 100,0-145,0 mm [72, 75, 82]. În lotul nostru de studiu, valoarea medie a dimensiunii TOB a fost de $14,12 \pm 9,8$ cm (de la 4,0 cm la 50,0 cm) cu o valoare mediană de 100,0 mm.

Dintre markerii oncologici, CA199 și CEA pot fi utili pentru diagnosticul, monitorizarea și supravegherea pacienților cu TOB [57]. Determinarea markerului tumoral CA-125 are un rol important în diagnosticul preoperator a TOB și în perioada de supraveghere [94]. Circa 83% dintre pacientele cu TOB în stadiu avansat și 40% dintre femeile cu TOB în stadiul I au prezentat niveluri crescute de CA-125 [24].

Relația dintre nivelul CA-125 cu TOB este variabilă. Într-un studiu retrospectiv, realizat pe 1.069 de paciente cu BOT, 49% au avut niveluri serice normale de CA-125 și doar 23% au avut niveluri serice de CA-125 peste 100 U/mL [104]. În alte 3 studii retrospective nivelurile serice preoperatorii de CA-125 la 34,1-40,5% paciente au fost >35 U/mL [94, 97, 104]. Ren J. și coautorii, în studiul său pe un lot din 234 de paciente cu TOB, au relevat o proporție mai mare (62%) de niveluri serice crescute de CA-125 [131].

Koensgen D. și coautorii în studiul său retrospectiv pe 54 de paciente cu TOB, a constatat o rată mai mare de CA19-9 decât nivelul de referință în 31,3% din cazuri [97].

În studiul nostru, antigenul canceros CA-125 era în limite normale la 55 (35,3%) de paciente și crescut (>35 U/mL) la 101 (64,7%) paciente, iar antigenul carbohidrat CA19-9 – la 108 (69,2%) paciente și la 48 (30,8%) de paciente, respectiv.

La momentul diagnosticului pacientelor cu TOB, au fost constatate o valoare medie a CA-125 de 71,9-79,4 U/mL [23, 97] și o valoare mediană de 29,0-40,2 U/mL [23, 27, 72]. Gokcu M. și coautorii, printre 733 de paciente cu TOB au constatat o valoare mediană a antigenului canceros CA-125 de 89 U/mL [75].

În studiul nostru valoarea medie a antigenului canceros CA-125 ($141,77 \pm 181,6$ U/mL) era de 2 ori mai mare, iar valoarea mediană a parametrului (85,0 U/mL) aproape de 3 ori mai mare, comparativ cu rezultatele studiile lui Abdallah R. și coautorii (29 U/mL) [23] și a lui Guvenal T. și coautorii (33,0 U/mL) [82]. Cu toate acestea, valoarea mediană a antigenului canceros CA-125 era practic similară cu indicatorul din studiul lui Gokcu M. și coautorii [75].

A fost constatată o corelație semnificativă între CA-125 la diagnostic și stadiul avansat FIGO, sugerând că CA-125 poate fi considerat un marker de prognostic [23, 94].

În studiul nostru, am identificat o corelație directă (pozitivă), medie și semnificativ statistică între CA-125 și stadiul TOB ($\rho=0,337$, $p<0,001$), o corelație directă (pozitivă), slabă și semnificativ statistică între CA19-9 și stadiul TOB ($\rho=0,231$, $p<0,01$), o corelație directă (pozitivă), slabă și semnificativ statistică între CEA și stadiul TOB ($\rho=0,218$, $p<0,01$).

Însă, aceste rezultate contrastează cu datele dintr-un studiu, în care majoritatea femeilor cu TOB în stadiul FIGO I (83%) aveau niveluri serice crescute de CA-125 [94].

Implanturile peritoneale la pacientele cu TOB sunt depistate în 14-15% cazuri [23, 24]. În lotul general de paciente cu TOB din studiul nostru, frecvența afectării peritoneului a fost mult mai mare – 21,2%, inclusiv leziuni parietale au fost identificate în 10,3% cazuri, leziuni viscerale – în 1,9% cazuri, leziuni mixte (parietale și viscerale) – în 9,0% cazuri.

Printre 448 de paciente tratate cu TOB, metastaze în ganglionii limfatici au fost detectate în 18,58% cazuri, care au suferit limfadenectomie. Metastaze în apendice au fost detectate în 7,33% care au fost supuși apendicectomiei [104]. În lotul nostru de studiu cu 156 paciente cu TOB, afectarea ganglionilor limfatici a fost constatată doar la 3 (1,9%) paciente.

Așadar, pacientele cu TOB din studiul nostru prezentau un tablou clinic mai agravat, cu acuze mult mai frecvente. Tumora era localizată unilateral la 58,3% paciente și bilateral – la 41,7% paciente. Valoarea medie a dimensiunii TOB a constituit $14,12 \pm 9,8$ cm (de la 4,0 cm la 50,0 cm). Ratele de afectare a peritoneului și a valorilor crescute de CA-125 erau mai mari, iar rata de

afectare a ganglionilor limfatici era mai mică la femeile cu TOB din studiul nostru, comparativ cu majoritatea studiilor evaluate. Similar cu datele din literatura de specialitate, noi am identificat o corelație directă, medie și semnificativ statistică între CA-125 și stadiul TOB ($p < 0,001$), corelații directe, slabe și semnificativ statistice între CA19-9 și CEA cu stadiul TOB ($p < 0,01$).

Managementul și stadializarea chirurgicală optimă a TOB sunt controversate. Instituțiile au diferite abordări chirurgicale pentru tratamentul TOB. Unii chirurghi preferă stadializarea chirurgicală cuprinzătoare, inclusiv prelevarea sau disecția limfatică, în timp ce alții exclud ganglionii limfatici [23, 75]. În unele studii, citologia peritoneală, biopsia de ovar controlateral, omentectomia, apendicectomia, biopsiile peritoneale multiple și limfadenectomia pelvină și paraaortică au fost efectuate ocazional [35].

Anumite caracteristici precum stadiul la diagnostic, vârsta pacientei și caracteristicile histologice ale maladiei sunt importante atunci când se decide amploarea și tipul intervenției chirurgicale [145]. Decizia de stadializare trebuie să fie individualizată, luând în considerare caracterul adecvat al explorării abdominale anterioare, subtipul tumorii și tratamentul potențial al bolii reziduale [155].

Chirurgia conservativă este definită ca stadializare completă în care se păstrează uterul și cel puțin o parte dintr-un ovar. Aceasta păstrează fertilitatea și funcția hormonală, nu afectează supraviețuirea, însă are un risc crescut de recidivă. Cu toate acestea, recidivele sunt adesea benigne și pot fi tratate prin intervenții chirurgicale conservatoare repetate [35, 58, 87, 145, 155].

Printre 57 de paciente cu TOB, stadializarea chirurgicală completă primară a fost efectuată la 16 (28,1%) paciente, cu o rată de 19% de limfadenectomie. Stadializarea cuprinzătoare inițială care păstrează fertilitatea a fost efectuată la 10 (17,5%) paciente [23].

Două studii retrospective, realizate pe eșantioane din 539 și 733 de paciente cu TOB, au efectuat apendicectomia la 37,8-39,4% femei [75, 82] și histerectomia la 59,5% femei [75]. Kipp B. și coautorii, în studiul său retrospectiv cu 42 de paciente cu TOB, au efectuat apendicectomia la 20 (47,6%) de femei, histerectomia la 28 (66,7%) de femei și omentectomia la 39 (92,9%) de femei [94].

În studiul nostru apendicectomia a fost efectuată mult mai rar (18,6%), histerectomia mult mai frecvent (75,0%), iar omentectomia practic similar (84,6%) cu studiile menționate anterior.

În 3 studii retrospective, realizate printre 73, 539 și 733 de paciente cu TOB, 52,1-57,5% femei au suferit proceduri radicale de excizie, în timp ce 42,5-47,9% au fost supuse unor proceduri chirurgicale conservatoare [27, 53, 75, 82]. Într-un studiu retrospectiv, care a înrolat 145 de paciente cu TOB, rata intervenției chirurgicale cu preservarea fertilității a atins 61,4% [141].

Comparativ cu studiul lui Gokcu M. și coautorii [75], în lotul de paciente cu TOB din studiul nostru, tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat mult mai rar (21,2% versus 47,1%), iar tratamentul chirurgical radical – mult mai frecvent (78,8% versus 52,9%).

Printre 123 de cazuri de tratament chirurgical radical din studiul nostru, cel mai frecvent a fost efectuată histerectomia totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie (54,5%), urmată de histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie (15,4%), histerectomie totală cu anexectomie bilaterală (3,8%) și histerectomie totală cu anexectomie unilaterală și omentectomie (1,3%). Printre 6 paciente cu TOB care au suportat histerectomie totală în antecedente, la 5 (3,2%) femei a fost efectuată anexectomia unilaterală cu omentectomie și la 1 (0,6%) femeie anexectomia unilaterală cu omentectomie și apendicectomie,

Există 4 tipuri de chirurgie conservatoare: SOU, SOU și chistectomia ovariană controlaterală, chistectomia ovariană unilaterală și chistectomia ovariană bilaterală (chirurgie ultra-conservatoare) [35, 75, 87, 145].

Deși tratamentul standard pentru toate femeile cu TOB este cel puțin SOB, multe femei tinere cu tumori în stadiul IA care doresc preservarea fertilității pot fi tratate în siguranță cu SOU după stadializarea chirurgicală completă, păstrând astfel potențialul de fertilitate [22, 155].

Printre 345 de paciente cu TOB tratate conservator, chistectomia unilaterală a fost efectuată în 32,7% cazuri, chistectomia bilaterală în 5,7% cazuri, SOU în 61,1% cazuri [75]. Boran N. și coautorii, printre 62 de paciente cu TOB tratate conservativ, în 67,7% au realizat SOU, în 21,0% – chistectomie unilaterală, în 8,1% – SOU cu chistectomie controlaterală și în 3,2% – chistectomie bilaterală [35].

Din 33 (21,2%) de paciente cu TOB din lotul nostru de studiu cu tratament chirurgical conservator, la 6 (3,8%) femei a fost efectuată chistectomia ovariană unilaterală, la 3 (1,9%) femei chistectomia ovariană bilaterală, la 9 (5,8%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie, la 2 (1,3%) femei chistectomia ovariană cu omentectomie și apendicectomie, la 3 (1,9%) femei chistectomia ovariană cu anexectomie unilaterală și omentectomie, la 5 (3,2%) femei anexectomia unilaterală, la 3 (1,9%) femei anexectomia unilaterală cu omentectomie și la 2 (1,3%) femei anexectomia unilaterală cu omentectomie și apendicectomie.

Într-un studiu, care a inclus 57 de paciente cu TOB, majoritatea cazurilor (77,2%) au fost tratate prin laparotomie, 12,3% - prin laparoscopie și 7% au fost convertite de la laparoscopie la laparotomie [23]. Conform rezultatelor altui studiu de amploare, realizat pe un lot din 448 de pacienți cu TOB, laparotomiei au fost supuși 66,52% pacienți și laparoscopiei – 33,48% pacienți [104]. Gokcu M. și coautorii în studiul său retrospectiv multicentric pe un eșantion din 733 de paciente cu TOB, laparoscopia a fost aplicată în 4,6% cazuri și laparotomia în 95,4% cazuri [75].

Într-un studiu retrospectiv mai recent, publicat în 2023, care a inclus 42 de paciente cu TOB, laparoscopia a fost efectuată semnificativ mai frecvent (69,0%), comparativ cu laparotomia (31,0%) [94].

Abordarea chirurgicală a fost determinată, în mare parte, de dimensiunea masei anexiale: pacientele din grupul de laparotomie au avut o masă mai mare (12,0-12,1 cm), comparativ cu cele din grupul de laparoscopie (6,3-9,6 cm; $p=0,03$) [23, 27].

Similar cu alte studii [23, 75, 141], în studiul nostru, selectarea abordării deschise a fost adoptată la femeile cu mase anexiale mai mari. În marea majoritate a cazurilor (91,7%) intervenția chirurgicală a fost efectuată prin abord laparotomic și doar în 8,3% cazuri a fost folosit abordul laparoscopic. Conform rezultatelor studiilor retrospective, 4,6-6,8% paciente cu TOB au fost supuse laparoscopiei, iar 77,2-95,4% – laparotomiei [23, 27, 75, 141].

Tratamentul laparoscopic a devenit în prezent o abordare atractivă pentru pacientele cu TOB. Chirurgia laparoscopică are mai multe avantaje față de operația deschisă în managementul bolilor ginecologice, inclusiv recuperare postoperatorie scurtă, rate reduse de hemoragie intraoperatorie, aderențe și complicații perioperatorii, dar și rezultate cosmetice superioare. Însă, tehnicile laparoscopice cresc frecvența recurențelor și metastazelor la nivelul portului laparoscopic, ratele de ruptură a tumorii și stadializare incompletă, comparativ cu laparotomia (29,5-33,9% și 12,4-13,1% respectiv; $p<0,05$), dar nu influențează supraviețuirea [24, 58, 94, 104, 138, 145, 155]. În lotul nostru de studiu, ruptura intraoperatorie a tumorii a fost constatată la 52 (33,3%) de paciente.

În baza datelor literaturii de specialitate, utilizarea chimioterapiei adjuvante pentru TOB rămâne controversată. Tratamentul recomandat depinde de prezența sau absența implanturilor invazive. Regimurile CT postoperatorii au constat în cisplatină+paclitaxel (37/101 paciente), carboplatină+paclitaxel (55/101 pacienți), cisplatină+doxorubicină+ciclofosfamidă (4/101 pacienți), cisplatină+ciclofosfamidă (3/101 pacienți) și cisplatină+amifostin (2/101 pacienți) timp de 3-6 cicluri [75].

În lotul nostru de femei cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical și cu chimioterapie, 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+Ciclofosfamida.

Cu toate acestea, analiza literaturii de specialitate a constatat că chimioterapia sau radioterapia adjuvantă postoperatorie nu scade rata de recidive și nu îmbunătățește supraviețuirea atât în stadiile incipiente cât și în cele avansate ale TOB. Nu au existat beneficii suplimentare a

terapiei adjuvante postoperatorii nici pentru cazurile care implică implanturi non-invazive sau invazive. În plus, efectele adverse ale chimioterapiei, radioterapiei și terapiei hormonale postoperatorii (complicații ale intestinului subțire după radioterapie, neurotoxicitate și toxicitatea măduvei osoase după chimioterapie, risc crescut de TOB și cancer ovarian epitelial după inducerea ovulației) depășesc beneficiile acestora. Din aceste motive, nu există indicații actuale pentru utilizarea chimioterapiei, radioterapie sau terapiei hormonale chiar și în cazuri avansate de TOB [22, 75, 138, 154]. Unica situație în care a fost demonstrată utilitatea chimioterapiei este după intervenția chirurgicală pentru TOB seroase cu implanturi invazive [22]. Chimioterapia adjuvantă postoperatorie a fost administrată la 13,8-27,0% paciente cu TOB pentru metastaze ganglionare, lavajul abdominal/pelvin pozitiv și implanturi invazive [75, 104].

Rezultate similare am obținut și la analiza comparativă a rezultatelor la pacientele din studiul nostru care au administrat sau nu chimioterapie. La o perioadă medie de supraveghere postoperatorie de 60 de luni nu a fost înregistrat nici un caz de deces în ambele loturi de studiu. Administrarea chimioterapiei adjuvante nu a fost asociată cu o reducere a ratei de recurență.

Așadar, tratamentul chirurgical conservator a fost aplicat la 21,2% paciente cu TOB și tratamentul chirurgical radical – la 78,8% paciente. Din lotul general de studiu, 50,0% de paciente au administrat cure de chimioterapie, inclusiv în 28,2% cazuri câte 3 cure, în 12,2% cazuri câte 4 cure, în 9,0% cazuri câte 6 cure și într-un caz 8 cure. TOB sunt tumori de vârstă reproductivă cu prognostic excelent, cu management adecvat și supraveghere regulată pe termen lung. Chirurgia cu preservarea fertilității sub formă de salpingo-ooforectomie sau chistectomie poate fi o opțiune terapeutică rezonabilă, în special la pacientele cu stadiu incipient al maladiei, fără implanturi invazive și cu factori favorabili de prognostic. Chirurgia radicală trebuie efectuată din start la pacientele cu stadiu avansat al maladiei și/sau lipsa dorinței de fertilitate. Abordarea laparoscopică este o tehnică relativ nouă care trebuie studiată la un număr mai mare de pacienți cu TOB. Prognosticul TOB la pacientele din studiul nostru este excelent – cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 100%.

În rezultatul analizei literaturii de specialitate și în baza rezultatelor proprii am elaborat un algoritmul de diagnostic (figura 3.30) și tratament a pacientelor cu TOB în vârstă de până la 35 de ani (figura 3.31) și un algoritmul de tratament a pacientelor cu TOB în vârstă de peste 35 de ani (figura 3.32).

CONCLUZII GENERALE

1. Pacientele cu tumori ovariene borderline acuza 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-embrionar 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. 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 pacienților 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.

2. 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 reproducivă, poate fi indicată intervenția chirurgicală conservatoare.

3. 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.

4. În cazul recidivei TOB, tratamentul standard este doar intervenția chirurgicală; în cazul recidivei cu carcinom invaziv, tratamentul include intervenția chirurgicală secundară și chimioterapia; 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. Dumbrăvanu E, Rotaru T. Tratamentul chirurgical de tip conservativ al tumorilor ovariene borderline. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*; 2020; Chișinău. Chișinău: USMF; 2020. p. 586.
3. Giurgea N, Pitrop M, Mihailovici M. Tumori ovariene seroase și mucinoase. Studiu clinicopatologic a 116 cazuri. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2012;116(2):389–394.
4. Luchian A, Pricop M. Tumorile ovariene cu potențial malign scăzut (tumorile ovariene borderline). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2011;115(2):438–445.
5. Luchian A, Pricop M. Tumorile ovariene cu potențial malign scăzut și radiația globală. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2011;115(3):813–819.
6. Mișina A, Harea P, Madan D, Fuior-Bulhac L, Petrovici V. Chistadenom seros paraovarian borderline la adolescență: prezentare de caz. *Rev Științ Sănăt Mold*. 2018;(4):90–97.
7. Osadcii D, Rotaru T, Ghidirim N, Martalog V, **Vîrlan M**. Posibilitatea metodei citologice în investigarea lichidelor cavitare (pleural, peritoneal, pericardial). *An Științ USMF „N Testemițanu”*. 2013;(4):175–179.
8. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Protocol clinic național: Cancerul ovarian, cancerul trompei uterine și cancerul primar peritoneal. Chișinău: Ministerul Sănătății; 2014. 46 p.
9. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Protocol clinic național: Cancerul ovarian, trompelor uterine și peritoneal primar. Chișinău: Ministerul Sănătății; 2020. 58 p.
10. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Protocol clinic național: Tumori ovariene borderline. Chișinău: Ministerul Sănătății; 2023. 58 p.
11. Roșca S, Gudima A, Bulat I, Djuromschii G, Stratulat A, **Vîrlan M**, et al. Evoluția clinică și paraclinică a disgerminomului ovarian la vârsta reproductivă. *Buletinul Acad Științe Med*. 2015;(3):420–422.
12. Rotaru L, Rotaru T, **Vîrlan M**, Ciobanu V, Bîlba V. Unele aspecte genetice și epigenetice implicate în cancerogeneză. *Buletinul Acad Științe Med*. 2020;(4):83–88.
13. Rotaru T, Bălan N, Mereuță I, Rotaru L, **Vîrlan M**, Rusu D. Particularități în tratamentul tumorilor ovariene benigne și maligne. *Info-Med*. 2018;(1):57–67.
14. Rotaru T, Bălan N, Rotaru L, Mereuță I, **Vîrlan M**, Hristiniuc M. Actualități de diagnostic ale tumorilor ovariene benigne și maligne. *Info-Med*. 2018;(1):30–43.
15. Rotaru T., Cornea C., Bălan N., Mereuță I., Rotaru L., **Vîrlan M**. Unele aspecte de transformare tumorală a ovarelor păstrate după înlăturarea uterului. *Info-Med*. (2018); (1): 73-81.
16. Rotaru T., Gudima A., 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. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. (2012); (1): 315-319.
17. Rotaru T., **Vîrlan M**., Ghidirim N. Aspectele clinice ale tumorilor ovariene cu celule granuloase. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. (2011); (4): 170-174.
18. Vîrlan M. Tumorile ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament. *CONFER 2023*. Iași, România: 2023; 12: 314-315.

19. **Vîrlan M.**, Rotaru T., Cucieru C., Sofroni D., Roșca S., Eșanu N. Actualități în etiopatogenia și diagnosticul clinic al tumorilor ovariene maligne. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: USMF, 2020. p. 606.
20. **Vîrlan M.**, Rotaru T., Ghidirim N., Gudima A., Rotaru L., Stratulat A. Aspectele clinico-diagnostice ale tumorilor ovariene la limita malignității. *Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. (2011); (4): 166-170.
21. **Vîrlan M.**, Rotaru T., Guțu I. Actualități în tratamentul combinat (chirurgical și chimioterapic) ale tumorilor ovariene borderline. *Info-Med*. (2018); (1): 20-26.
22. Abascal-Saiz A., Sotillo-Mallo L., de Santiago J., Zapardiel I. Management of borderline ovarian tumours: a comprehensive review of the literature. *Ecancermedicalscience*. (2014); 8: 403.
23. Abdallah R., Chamsy D., Dagher C., Hajjar R., El Housheimi A., Seoud M. et al. Borderline ovarian tumors: a retrospective cohort study on single institution experience, practice patterns and outcomes. *J Obstet Gynaecol*. (2022); 42(8): 3600-3604.
24. Abodabesh S., Gaballah K., Ashraf S. Recent updates in Management of Borderline Ovarian Tumors. *Mansoura Med J*. (2021); 50(4): 6.
25. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol*. (2005); 123 Suppl: S13-57.
26. Alves A, Félix A, Cunha T Clues to the diagnosis of borderline ovarian tumours: An imaging guide. *Eur J Radiol*. (2021); 143: 109904.
27. Aziz A, Sikandar N, Aziz H, Chishti U Borderline ovarian tumors: retrospective study and literature review. *Int J Community Med Public Health*. (2023); 10: 2031-2036.
28. Baandrup L, Faber M, Aalborg G, Kjaer S Borderline ovarian tumors in Denmark 1997-2018: Time trends in incidence by histology, age and educational level. *Acta Obstet Gynecol Scand*. (2021); 100(3): 436-443.
29. Bagade P, Edmondson R, Nayar A Management of borderline ovarian tumours. *Obstet Gynaecol*. (2012); 14: 115-120.
30. Bell D, Longacre T, Prat J, Kohn E, Soslow R, Ellenson L et al Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol*. (2004); 35(8): 934-948.
31. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P et al New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol*. (2016); 23(2): 443-449.
32. Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C et al Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. (2013); 49(8): 1905-1914.
33. Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol*. (2016); 27 Suppl 1: i20-i22.
34. Bonadio RC, de Siqueira Santos AG, Estevez-Diz MD Borderline ovarian tumors: a review of its biology, molecular profile, and management. *Braz J Oncol*. (2024); 20: e-20230437.
35. Boran N, Cil A, Tulunay G, Ozturkoglu E, Koc S, Bulbul D et al Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. (2005); 97(3): 845-851.
36. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azais H, Bendifallah S, Bolze P et al Borderline Ovarian Tumors: Guidelines from the French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2021); 256: 492-501.

37. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, Rader JS, Mutch DG Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* (2002); 99(1): 11-17.
38. Buza N Frozen Section Diagnosis of Ovarian Epithelial Tumors: Diagnostic Pearls and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* (2019); 143(1): 47-64.
39. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* (2007); 25(20): 2928-2937.
40. Cai S, Li Y, Li Y, Wang L, Zhu J, Zhao S et al A rat model of serous borderline ovarian tumors induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Exp Anim* (2019); 68(3): 257-265.
41. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. *BJOG* (2002); 109(4): 376-380.
42. Canlorbe G, Lecointre L, Chauvet P, Azaïs H, Fauvet R, Uzan C Borderline Ovarian Tumours: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Therapeutic Management of Early Stages. *Gynecol Obstet Fertil Senol* (2020); 48(3): 287-303.
43. Capozzi V, Cianci S, Scarpelli E, Monfardini L, Cianciolo A, Barresi G et al Predictive features of borderline ovarian tumor recurrence in patients with childbearing potential undergoing conservative treatment. *Mol Clin Oncol* (2022); 17(1): 121.
44. 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.
45. Chambers JT Borderline ovarian tumors: a review of treatment. *Yale J Biol Med* (1989); 62(4): 351-365.
46. Charakorn C Management of Borderline Ovarian Tumors. *Thai J Obstet Gynaecol* (2018); 26: 70-74.
47. Chen R, Li J, Zhu T, Yu H, Lu X Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res* (2016); 9: 16.
48. Cheng B, Wan X, Qian X, Lv W, Xie X Results of conservative surgery for recurrent borderline ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* (2009); 30(1): 75-78.
49. Comert D, Üreyen I, Karalok A, Taşçı T, Türkmen O, Öcalan R et al Mucinous borderline ovarian tumors: Analysis of 75 patients from a single center. *J Turk Ger Gynecol Assoc* (2016); 17(2): 96-100.
50. Cormio G, Loizzi V, Falagario M, Scardigno D, Latorre D, Selvaggi L Borderline Epithelial Tumors of the Ovary. In: *Ovarian Cancer - A Clinical and Translational Update* (ed. Ivan Diaz-Padilla). GlaxoSmithKline: Switzerland, 2013, p. 77-96.
51. Crispens M, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva E, Gershenson D Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* (2002); 99(1): 3-10.
52. Cusidó M, Balagueró L, Hernandez G, Falcón O, Rodríguez-Escudero F, Vargas J et al Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* (2007); 104(3): 617-622.
53. Damak T, Ben Hassouna J, Chargui R, Gamoudi A, Hechiche M, Dhieb T et al Borderline tumors of the ovary. *Tunis Med* (2014); 92(6): 411-416.

54. De Decker K, Jaroch K, Bart J, Kooreman L, Kruitwagen R, Nijman H et al Borderline ovarian tumor frozen section diagnoses with features suspicious of invasive cancer: a retrospective study. *J Ovarian Res* (2021); 14(1): 139.
55. De Decker K, Ter Brugge H, Bart J, Kruitwagen R, Nijman H, Kruse A Borderline tumours of the ovary: Common practice in the Netherlands. *Gynecol Oncol Rep* (2018); 27: 25-30.
56. De Iaco P, Ferrero A, Rosati F, Melpignano M, Biglia N, Rolla M et al Behaviour of ovarian tumors of low malignant potential treated with conservative surgery. *Eur J Surg Oncol* (2009); 35(6): 643-648.
57. Della Corte L, Cafasso V, Mercorio A, Vizzielli G, Conte C, Giampaolino P Editorial: Management of borderline ovarian tumor: The best treatment is a real challenge in the era of precision medicine. *Front Surg* (2023); 10: 1167561.
58. Della Corte L, Mercorio A, Serafino P, Viciglione F, Palumbo M, De Angelis M et al The challenging management of borderline ovarian tumors (BOTs) in women of childbearing age. *Front Surg* (2022); 9: 973034.
59. Demenciuc N Borderline serous tumor in a 12-years-old girl: a case report. *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors* (2020); 8: 34.
60. Dobilas A, Jansåker F, Li X, Sundquist K, Borgfeldt C Risks of non-ovarian cancers in women with borderline ovarian tumor: a national cohort study in Sweden. *BMC Cancer* (2023); 23(1): 951.
61. Eymerit-Morin C, Brun J, Vabret O, Devouassoux-Shisheboran M Borderline ovarian tumours: CNGOF Guidelines for clinical practice - Biopathology of ovarian borderline tumors. *Gynecol Obstet Fertil Senol* (2020); 48(9): 629-645.
62. Falcone F, Breda E, Ferrandina G, Malzoni M, Perrone A, Cormio G et al Fertility-sparing treatment in advanced-stage serous borderline ovarian tumors. An analysis from the MITO14 study database. *Gynecol Oncol* (2021); 161(3): 825-831.
63. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson H Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* (2010); 2010(9): CD007696.
64. Fang C, Zhao L, Chen X, Yu A, Xia L, Zhang P The impact of clinicopathologic and surgical factors on relapse and pregnancy in young patients (≤ 40 years old) with borderline ovarian tumors. *BMC Cancer* (2018); 18(1): 1147.
65. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Daraï E Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* (2005); 16(3): 403-410.
66. Fauvet R, Demblocque É, Morice P, Querleu D, Gondry J, Daraï É Comparison of epidemiological factors between serous and mucinous borderline ovarian tumors: therapeutic implications. *Bull Cancer* (2012); 99(5): 551-556.
67. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Daraï E Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* (2005); 83(2): 284-290.
68. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* (2012); 17(12): 1515-1533.
69. Flicek K, VanBuren W, Dudiak K, Lahkman Y, Chen L, Butler K et al Borderline epithelial ovarian tumors: what the radiologist should know. *Abdom Radiol (NY)* (2021); 46(6): 2350-2366.

70. Franchi D, Boveri S, Radice D, Portuesi R, Zanagnolo V, Colombo N et al. Ultrasonographic diagnosis and longitudinal follow-up of recurrences after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* (2016); 215(6): 756.e1-756.e9.
71. Furukawa N, Nishioka K, Noguchi T, Kajihara H, Horie K Port-site metastasis of mucinous borderline ovarian tumor after laparoscopy. *Case Rep Oncol* (2014); 7(3): 804-809.
72. Gaballa K, Abdelkhalek M, Fathi A, Refky B, Belal K, Elaraby M et al. Management of borderline ovarian tumors: A tertiary referral center experience in Egypt. *Front Surg* (2022); 9: 962820.
73. Gashi A, Ismajli J, Gojnovci X Borderline Ovarian Tumor and Pregnancy. *Ro J Med Pract* (2019); 14(1): 66-68.
74. Gershenson DM Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* (2002); 16(4): 513-527.
75. 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.
76. Gotlieb W, Flikker S, Davidson B, Korach Y, Kopolovic J, Ben-Baruch G Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer* (1998); 82(1): 141-146.
77. Gotlieb W, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J et al. CA-125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* (2000); 183(3): 541-546.
78. Gouy S, Maria S, Faron M, Maulard A, Pautier P, Leary A et al Results After Conservative Surgery of Stage II/III Serous Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol* (2021); 28(7): 3597-3604.
79. Guleria S, Jensen A, Kjær S Risk of borderline ovarian tumors among women with benign ovarian tumors: A cohort study. *Gynecol Oncol* (2018); 148(1): 86-90.
80. Gungorduk K, Asicioglu O, Braicu E, Almuheimid J, Gokulu S, Cetinkaya N et al. The Impact of Surgical Staging on the Prognosis of Mucinous Borderline Tumors of the Ovaries: A Multicenter Study. *Anticancer Res* (2017); 37(10): 5609-5616.
81. Guo L, Kang X, Su Y, Liu X, Wu X, Xie W et al. Is There Re-staging Surgery Necessity for Borderline Ovarian Tumors. *Curr Med Sci.* 2023; 43(4): 822-830.
82. Guvenal T, Dursun P, Hasdemir P, Hanhan M, Guven S, Yetimalar H et al. Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013; 131(3): 546-550.
83. Hacker K, Uppal S, Johnston C. Principles of Treatment for Borderline, Micropapillary Serous, and Low-Grade Ovarian Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016; 14(9): 1175-1182.
84. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol.* 2005; 18 Suppl 2: S33-50.
85. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch.* 2017; 470(2): 125-142.
86. He Y, Zhong J, Yang H, Shan N, Cheng A. Clinical Characteristics Predict Recurrence in Borderline Ovarian Tumor Patients with Fertility-Preserving Surgery. *Int J Gen Med.* 2022; 15: 2197-2206.

- 87.Huang Y, Zhang W, Wang Y. The feasibility of fertility-sparing surgery in treating advanced-stage borderline ovarian tumors: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016; 55(3): 319-325.
- 88.Huchon C, Bourdel N, Abdel W, Azais H, Bendifallah S, Bolze P et al. Borderline Ovarian Tumors: French Guidelines from the CNGOF. Part 1. Epidemiology, Biopathology, Imaging and Biomarkers. *J Gynecol Obstet Human Reprod.* 2021; 50(1): 101965.
- 89.Jia SZ, Zhang JJ, Liang ZY, Yang JJ, Xiang Y, Jia CW et al. Safety and fertility outcomes after the conservative treatment of endometrioid borderline ovarian tumours. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 1160.
- 90.Johansen G, Dahm-Kähler P, Staf C, Flöter Rådestad A, Rodriguez-Wallberg K. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril.* 2021; 115(1): 157-163.
- 91.Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(3): 517-525.
- 92.Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, Dikici T, Yilmaz B, Mollamahmutoglu L. Fertility outcome after conservative surgery for borderline ovarian tumors: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284(5): 1253-1258.
- 93.Kasaven L, Chawla M, Jones B, Al-Memar M, Galazis N, Ahmed-Salim Y et al. Fertility Sparing Surgery and Borderline Ovarian Tumours. *Cancers (Basel).* 2022; 14(6): 1485.
- 94.Kipp B, Vidal A, Lenick D, Christmann-Schmid C. Management of Borderline ovarian tumors (BOT): results of a retrospective, single center study in Switzerland. *J Ovarian Res.* 2023; 16(1): 20.
- 95.Kleppe M, Bruls J, Van Gorp T, Massuger L, Slangen B, Van de Vijver K et al. Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: a retrospective study and overview of the literature. *Gynecol Oncol.* 2014; 133(2): 155-158.
- 96.Klimatsouda M, Donoudis C, Kontopoulos G, Daponte A. Laparoscopic staging of borderline ovarian tumours – Technique and results. *Clin J Obstet Gynecol.* 2021; 4: 020-024.
- 97.Koensgen D, Weiss M, Assmann K, Brucker S, Wallwiener D, Stope M et al. Characterization and Management of Borderline Ovarian Tumors - Results of a Retrospective, Single-center Study of Patients Treated at the Department of Gynecology and Obstetrics of the University Medicine Greifswald. *Anticancer Res.* 2018; 38(3): 1539-1545.
- 98.Koutlaki N, Dimitraki M, Zervoudis S, Sofiadou V, Grapsas X, Psillaki A et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors - emphasis on fertility preservation. A review. *Chirurgia (Bucur).* 2011; 106(6): 715-722.
- 99.Kumari S, Kumar S, Bhatla N, Mathur S, Thulkar S, Kumar L. Oncologic and reproductive outcomes of borderline ovarian tumors in Indian population. *Gynecol Oncol Rep.* 2021; 36: 100756.
- 100.Lalwani N, Shanbhogue A, Vikram R, Nagar A, Jagirdar J, Prasad S. Current update on borderline ovarian neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(2): 330-336.
- 101.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.

- 102.Lee S, Choi M, Kwon B, Jung S, Park H, Joo W et al. Oncologic and obstetric outcomes of conservative surgery for borderline ovarian tumors in women of reproductive age. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60(3): 289-295.
- 103.Lenhard M, Mitterer S, Kümper C, Stieber P, Mayr D, Ditsch N et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145(2): 189-194.
- 104.Li N, Gou J, Li L, Ming X, Hu TW, Li Z. Staging procedures fail to benefit women with borderline ovarian tumours who want to preserve fertility: a retrospective analysis of 448 cases. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 769.
- 105.Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(6): 707-723.
- 106.Lu Z, Li B, Gu C. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage II and III serous borderline ovarian tumors. *J Int Med Res.* 2019; 47(10): 4895-4903.
- 107.Maramai M, Barra F, Menada M, Stigliani S, Moioli M, Costantini S et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery. *Ecancermedicallscience.* 2020; 14: 1031.
- 108.McCluggage WG. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumours. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(5): 462-472.
- 109.Minagawa M, Maeda M, Shimauchi M, Kishi H, Teshima S. Serous borderline tumor with micropapillary pattern of the right ovary that developed 6 recurrences over 30 years after primary surgery. *Gynecol Oncol Rep.* 2018; 25: 45-47.
- 110.Mohapatra I, Samantaray S, Harshini N. Fertility-Preserving Surgery of Borderline Serous Ovarian Tumors: A Case Report. *Cureus.* 2022; 14(4): e24128.
- 111.Mok SC, Bell DA, Knapp RC, Fishbaugh PM, Welch WR, Muto MG et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res.* 1993; 53(7): 1489-1492.
- 112.Mori K, Santiago A, Derchain S, Triglia R, Sarian L, Yoshida A. Reproductive and survival outcomes in an adolescent treated with fertilitysparing surgery for advanced stage borderline ovarian tumor: case report and review of the literature. *Femina.* 2023; 51(9): 564-568.
- 113.Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer.* 2006; 42(2): 149-158.
- 114.Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril.* 2001; 75(1): 92-96.
- 115.Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): e103-115.
- 116.Morris R, Gershenson D, Silva E, Follen M, Morris M, Wharton J. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(4): 541-547.
- 117.Nayyar N, Lakhwani P, Goel A, Pande P, Kumar K. Management of Borderline Ovarian Tumors-Still a Gray Zone. *Indian J Surg Oncol.* 2017; 8(4): 607-614.

- 118.Niu L, Tian H, Xu Y, Cao J, Zhang X, Zhang J et al. Recurrence characteristics and clinicopathological results of borderline ovarian tumors. *BMC Womens Health*. 2021; 21(1): 134.
- 119.Odegaard E. Ovarian carcinomas and borderline ovarian tumors - molecular markers and operative treatment. Norway: University of Oslo, 2008. 64 p.
- 120.Odegaard E, Staff A, Langebrekke A, Engh V, Onsrud M. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(5): 620-626.
- 121.Olszewska H, Abacjew-Chmylko A, Sawicki S, Olszewski J, Wydra D. Conservative treatment of borderline ovarian tumors: the experience of one clinical center. *Ginekol Pol*. 2015; 86(9): 653-658.
- 122.Ortiz B, Ailawadi M, Colitti C, Muto M, Deavers M, Silva E et al. Second primary or recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors. *Cancer Res*. 2001; 61(19): 7264-7267.
- 123.Ouldamer L, Bendifallah S, Nikpayam M, Body G, Fritel X, Uzan C et al. Improving the clinical management of women with borderline tumours: a recurrence risk scoring system from a French multicentre study. *BJOG*. 2017; 124(6): 937-944.
- 124.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.
- 125.Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2007; 22(2): 578-585.
- 126.Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol*. 2009; 113(1): 75-82.
- 127.Patrono M, Minig L, Diaz-Padilla I, Romero N, Rodriguez Moreno J, Garcia-Donas J. Borderline tumours of the ovary, current controversies regarding their diagnosis and treatment. *Ecancermedicallscience*. 2013; 7: 379.
- 128.Pecorino B, Laganà A, Mereu L, Ferrara M, Carrara G, Etrusco A et al. Evaluation of Borderline Ovarian Tumor Recurrence Rate after Surgery with or without Fertility-Sparing Approach: Results of a Retrospective Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11(13): 1922.
- 129.Perween R, Khan T. Borderline Ovarian Tumor – An Overview and Evidence Based Management. *Pan Asian J Obs Gyn*. 2019; 2(1): 30-36.
- 130.Poncelet C, Fauvet R, Boccara J, Daraï E. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(4): 565-571.
- 131.Ren J, Peng Z, Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2008; 110(2): 162-167.
- 132.Rodríguez I, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(2): 139-152.
- 133.Rotondella I, Scarpelli E, Martignon G, Scebbba D, Monfardini L, Gaiano M et al. Update of Laparoscopic Surgery in Borderline Ovarian Tumor: Systematic Review. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2023; 50(12): 277.

- 134.Sadlecki P, Antosik P, Grzanka D, Grabiec M, Walentowicz-Sadlecka M. KRAS mutation testing in borderline ovarian tumors and low-grade ovarian carcinomas with a rapid, fully integrated molecular diagnostic system. *Tumour Biol.* 2017; 39(10): 1010428317733984.
- 135.Sahin H, Akdogan A, Smith J, Zawaideh J, Addley H. Serous borderline ovarian tumours: an extensive review on MR imaging features. *Br J Radiol.* 2021; 94: 20210116.
- 136.Salcedo-Hernández R, Cantú-de-León D, Pérez-Montiel D, García-Pérez L, Lino-Silva L, Zepeda-Najar C et al. The usefulness of intraoperative consultation for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Ann Transl Med.* 2021; 9(3): 261.
- 137.Seidman J, Soslow R, Vang R, Berman J, Stoler M, Sherman M et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol.* 2004; 35(8): 918-933.
- 138.Seong S, Kim D, Kim M, Song T. Controversies in borderline ovarian tumors. *J Gynecol Oncol.* 2015; 26(4): 343-349.
- 139.Shah J, Mackelvie M, Gershenson D, Ramalingam P, Kott M, Brown J et al. Accuracy of Intraoperative Frozen Section Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors by Hospital Type. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26(1): 87-93.
- 140.Sherman M, Mink P, Curtis R, Cote T, Brooks S, Hartge P et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer.* 2004; 100(5): 1045-1052.
- 141.Shiravani Z, Namazi N, Hashemi M, Sadat Najib F, Hajisafari Tafti M. Evaluation of Clinicopathologic Factors and Surgery Management on Borderline Ovarian Tumor Outcomes. *Int J Cancer Manag.* 2022; 15(10): e114910.
- 142.Silverberg S, Bell D, Kurman R, Seidman J, Prat J, Ronnett B et al. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol.* 2004; 35(8): 910-927.
- 143.Sobiczewski P, Kupryjańczyk J, Śpiewankiewicz B. Borderline ovarian tumors – diagnosis, treatment and follow-up. *Curr Gynecol Oncol.* 2015; 13(4): 234-244.
- 144.Sobiczewski P, Piatek S, Michalski W, Kupryjańczyk J, Maciejewski T, Ołtarzewski M et al. Obstetric outcomes after conservative management of ovarian borderline tumors in women of reproductive age: A single center experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022; 269: 126-131.
- 145.Solmaz Hasdemir P, Guvena T. Borderline ovarian tumors. A contemporary review of clinicopathological characteristics, diagnostic methods and therapeutic options. *J BUON.* 2016; 21(4): 780-786.
- 146.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.
- 147.Swanton A, Bankhead C, Kehoe S. Pregnancy rates after conservative treatment for borderline ovarian tumours: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 135(1): 3-7.
- 148.Timor-Tritsch I, Foley C, Brandon C, Yoon E, Ciaffarrano J, Monteagudo A et al. New sonographic marker of borderline ovarian tumor: microcystic pattern of papillae and solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54(3): 395-402.
- 149.Tinelli F, Tinelli R, La Grotta F, Tinelli A, Cicinelli E, Schönauer M. Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86(1): 81-87.

150. Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, Perone C, Tinelli A, Malvasi A et al. Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*. 2009; 92(2): 736-741.
151. 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.
152. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10(7): 1115-1124.
153. 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.
154. Tropé C, Davidson B, Paulsen T, Abeler V, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art". *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009; 30(5): 471-482.
155. Tropé C, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26(3): 325-336.
156. Tropé C, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19(1): 69-75.
157. 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.
158. Ushijima K, Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Terada A, Kato H et al. Epithelial borderline ovarian tumor: Diagnosis and treatment strategy. *Obstet Gynecol Sci*. 2015; 58(3): 183-187.
159. Uysal A, Mun S, Uysal F, Oztekin M, Büyüktosun C, Sehirali S et al. Borderline ovarian tumors: a study of 100 cases from a Tertiary Care Hospital. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013; 17(3): 307-310.
160. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 2010; 21(1): 55-60.
161. Uzan C, Muller E, Kane A, Gouy S, Bendifallah S, Fauvet R et al. Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours. *Hum Reprod*. 2013; 28(12): 3222-3226.
162. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli 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.
163. Văduva C, Constantinescu C, Țenovici M, Boldeanu L, Istrate-Ofițeru A. Conservative treatment of borderline ovarian tumors: a retrospective study. *Rom J Morphol Embryol*. 2023; 64(2): 143-150.
164. 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.
165. Verta S, Kipp B. Ultraconservative, Fertility Sparing Treatment of Bilateral Borderline Ovarian Tumors: A Case Report of a 26-Year-Old, 0-Gravida with an Endometrioid Borderline Ovarian Tumor of the Right Ovary and a Sero-Mucinous Borderline Ovarian

- Tumor of the Left Ovary and a Review of the Literature. *Int J Womens Health*. 2020; 12: 601-611.
- 166.Vinceova A, Bartko C. Borderline Ovarian Tumors – Definition and Classification. *Ann Clin Med Case Rep*. 2024; 13(8): 1-10.
 - 167.Vinceova A, Bartko C. Borderline Ovarian Tumors – Diagnostic and Treatment Modalities. *Ann Clin Med Case Rep*. 2024; 13(8): 1-9.
 - 168.Vîrlan M. Surgical treatment of borderline ovarian tumors (case report). The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova “New Horizons in Urology”. București: *Balkan Medical Union*, 2023. p. 195.
 - 169.Vîrlan M. Treatment characterization and management of borderline ovarian tumors. *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*. 7th edition. 2018; (7): 82.
 - 170.Wang L, Zhong Q, Tang Q, Wang H. Second fertility-sparing surgery and fertility-outcomes in patients with recurrent borderline ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 306(4): 1177-1183.
 - 171.Wang M, Li Y, Xu T, Shi C, Jiang L, Liu K. Clinical Analysis of 17 Cases of Borderline Ovarian Tumors During Pregnancy. *Front Oncol*. 2022; 12: 934751.
 - 172.Wang P, Fang L. Salpingo-oophorectomy versus cystectomy in patients with borderline ovarian tumors: a systemic review and meta-analysis on postoperative recurrence and fertility. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1): 132.
 - 173.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.
 - 174.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.
 - 175.Yilmaz E, Sahin N, Koleli I, Melekoglu R, Tanrikut E, Faydali S et al. Retrospective analysis of borderline ovarian tumors: outcomes at a single center. *Acta Clin Croat*. 2019; 58(1): 29-36.
 - 176.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.
 - 177.Yu X, Liu Y, Jiao J, Yang H, Wang R, Zhang S. Evaluation of Ovarian Tumors with Multidetector Computed Tomography and Tumor Markers: Differentiation of Stage I Serous Borderline Tumors and Stage I Serous Malignant Tumors Presenting as Solid-Cystic Mass. *Med Sci Monit*. 2020; 26: e924497.
 - 178.Yuksel D, Çakır C, Kimyon Cömert G, Kılıç Ç, Durmuş Y, Boran N et al. Uncommon borderline ovarian tumours: A clinicopathologic study of seventeen patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019; 20(4): 224-230.
 - 179.Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2001; 19(10): 2658-2664.
 - 180.Zhao J, Liu C, Liu J, Qu P. Short-term Outcomes and Pregnancy Rate After Laparoscopic Fertility-Sparing Surgery for Borderline Ovarian Tumors: A Single-Institute Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(2): 274-278.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale a dnei **Mariana VÎRLAN**, cu tema: „**Tumorile ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament**”, 321.20 - Oncologie și radioterapie, realizată în cadrul Catedrei de oncologie a Universității 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*. Chișinău 2012; 1 (33): 62-64. ISSN 1857-0011.
2. Rotaru T., Gudima Al., Ghidirim N., Roșca S., Ungureanu S., Stratulat A., Osadcii D., **Vârlan 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*. Chișinău 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*. Chișinău 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*. Chișinău 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. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău 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., **Vârlan 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., **Vârlan 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.** Tratatamentul 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.

PARTICIPĂRI ACTIVE MARIANA VÎRLAN

- **la forumuri științifice:**

- **Internaționale**

1. **Vîrlan Mariana** “Treatment characterization and management of borderline ovarian tumors.” In: MedEspera 2018, 5-th International medical Congress for students and Young Doctors, Chișinău, 3-5 May 2018- raport.
2. **Vîrlan Mariana** „Tumorile ovariene borderline, optimizarea metodelor de diagnostic și tratament.” In: *CONFER 2023*, Iași. România, 22-25 noiembrie 2023- raport.
3. **Vîrlan Mariana** „Tratamentul chirurgical conservativ al tumorilor ovariene borderline (caz clinic).” In: *CONFER 2024*, Iași. România, 20-23 noiembrie 2024- poster.

- **Naționale**

1. **Vîrlan Mariana.** Tumorile ovariene borderline diagnostic contemporan. Conferința anuală dedicată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 16-18 octombrie, 2013- Raport.
2. **Vîrlan Mariana.** Tratamentul chirurgical conservator 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- Raport.
3. **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 - Raport.
4. **Vîrlan M.** Tratamentul contemporan al tumorilor ovariene borderline. *Congresul V al*

oncologilor din RM, Chișinău, Republica Moldova: 8-9 octombrie 2020 - Raport.

5. **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 - Raport.

6. **Vîrlan M.** Tratatamentul 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 - Raport.

ANEXE

Anexa1. Diplome de participare la tema tezei



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

DIPLOMĂ

Se decernează

Mariana Vîrlan

*pentru prezentarea lucrării: Tratamentul chirurgical
conservativ al tumorilor ovariene borderline (caz clinic)*

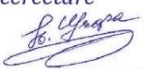
CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ

17
OCTOMBRIE
 **2024**

Chișinău, Republica Moldova

Rector

Emil Ceban,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
membru corespondent al AȘM,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

Stanislav Groppa,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM, președinte al
Comitetului științific al Conferinței



Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova



DIPLOMĂ

GRADUL II

Se decernează Vîrlan Mariana
pentru prezentarea lucrării: Tumori ovariene
borderline diagnostice contem poran.
în cadrul Conferinței Științifice Anuale a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

16 – 18 octombrie 2013

Rector,
profesor universitar, academician



Ion Ababii



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

DIPLOMĂ

DE ONOARE

Se decernează Dnei/Dlui Vîrlan Mariana
pentru prezentarea lucrării „ Tratamentul chirurgical conservator al
pacientelor cu tumori ovariene borderline în perioada reproductivă”

în cadrul Conferinței științifice anuale a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

17-19 octombrie 2018



Rector,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM

Ion Ababii,



CONFER 2023

CONFERINȚELE INSTITUTULUI REGIONAL DE ONCOLOGIE IAȘI

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

DI / Dna

VIRLAN MARIANA

a participat la conferința cu titlul

CONFER 2023

desfășurată la Iași, în perioada 23-25 noiembrie 2023.

Coordonator program
Prof. Dr. Lucian Miron
Președintele CONFER 2023

Conferința CONFER 2023 a fost creditată de Colegiul Medicilor din România,
conform adresei nr. 8990/13.11.2023, cu **18 credite EMC**.



CONFER 2024

CONFERINȚELE INSTITUTULUI REGIONAL DE ONCOLOGIE IAȘI

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Conferința CONFER 2024 a fost creditată de Colegiul Medicilor din România,
conform adresei nr. 9629/22.10.2024, cu **18 credite EMC**.



NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA



MEDICAL STUDENTS
AND RESIDENTS ASSOCIATION

7th

International Medical Congress
for Students and Young Doctors
MedEspera



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Mariana Virlan

has attended the 7th edition of *MedEspera* International Congress for Students and Young Doctors,

held on May 3-5, 2018, Chisinau, Republic of Moldova

as an active participant, with scientific paper:

**TREATMENT CHARACTERIZATION AND MANAGEMENT
OF BORDERLINE OVARIAN TUMORS**

Medicine • Dentistry • Pharmacy • Public Health • Medicine • Dentistry • Pharmacy • Public Health

Series MMX, Code XVIII, No 7765, 20 Credits

Gheorghe Rojnovanu
MD, PhD, Professor,
Vice Rector for Scientific Activity

Valeria Turcan
Head of Organizing Committee

Gheorghe Barziană
President of MSRA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

DIPLOMĂ

Se decernează

Mariana Vîrlan

*pentru prezentarea lucrării:
Tumorilor ovariene borderline, optimizarea
metodelor de diagnostic și tratament*

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ

CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ



OCTOMBRIE
**18-20
23**

Chișinău, Republica Moldova



Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
membru corespondent al AȘM,
președinte al Comitetului
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM, președinte al
Comitetului științific al Conferinței

**Anexa 2. Chestionar clinic structurat privind rezultatele tratamentului pacientelor
cu tumori ovariene borderline**

I. INFORMAȚII GENERALE

0. Numărul de ordine _____

1. Lotul de studiu

1. Lotul 1 (tratament
chirurgical cu PCT)

2. Lotul 2 (tratament chirurgical
fără PCT)

2. Vârsta _____ ani

3. Vârsta grupe

1. 18-30 ani

2. 31-50 ani

3. >50 ani

4. Mediul de trai

1. Urban

2. Rural

II. FACTORI DE RISC

5. Expunere la factori nocivi

1. Anticoncepționale orale

2. Consum de alcool

3. Tabagism

4. Lipsește

6. Afecțiuni concomitente

1. Maladii CV

2. Maladii endocrine

3. Boli sexual transmisibile

4. Tumori benigne uterine

5. Lipsește

7. Antecedente eredocolaterale
de boli oncologice

1. Da

2. Nu

**III. STATUT OBSTET-
RIC ANTERIOR**

8. Ciclul menstrual

1. Regulat

2. Neregulat

9. Menopauza

1. Da

2. Nu

10. Nașteri anterioare

1. Da

2. Nu

11. Dacă "Da" _____ (număr)

12. Avorturi

1. Da

2. Nu

13. Dacă "Da" _____ (număr)

**IV. DATE CLINICE
SUBIECTIVE**

14. Afectarea stării generale

1. Da

2. Nu

15. Sindrom algic al bazinului
mic

1. Da

2. Nu

16. Masă tumorală palpabilă în
bazinul mic

1. Da

2. Nu

17. Constipații cronice

1. Da

2. Nu

18. Dereglări dispeptice (greață,
vomă)

1. Da

2. Nu

19. Dereglări ale ciclului
menstrual

1. Da

2. Nu

**V. DATE CLINICE
OBIECTIVE**

20. Abdomen mărit în dimensiuni

1. Da

2. Nu

21. Organele genitale externe
normal dezvoltate

1. Da

2. Nu

22. Uterul la palpare

1. Înlăturat în anamneză

2. Normal

3. Mărit

23. Dacă este „Mărit”, câte
săptămâni de gestație _____

24. Localizarea tumorii ovariene
la palpare

1. Pe dreapta

2. Pe stânga

3. Bilateral

4. Neapreciat

25. Mobilitatea tumorii ovariene
la palpare

1. Da

2. Nu

26. Sensibilitatea tumorii
ovariene

la palpare

1. Da

2. Nu

27. Consistența tumorii ovariene la palpabile	1. Dură 2. Dur-elastică	1. Parietal 2. Visceral 3. Parietal și visceral 4. Lipsește	46. Tratament chirurgical
			1. Conservator 2. Radical
VI. DATE PARACLINICE DE LABORATOR (IMUNOLOGICE)			Tratament chirurgical conservator
28. CA-125 ____ (U/mL)		39. Afectarea omentului	47. Chistectomie ovariană unilaterală
29. CA-125	1. Normal 2. Crescut	1. Da 2. Nu	1. Da 2. Nu
30. CA19-9 ____ (U/mL)		40. Afectarea ganglionilor limfatici	48. Chistectomie ovariană bilaterală
31. CA19-9	1. Normal 2. Crescut	1. Da 2. Nu	1. Da 2. Nu
32. CEA ____ (U/mL)		41. Aspectul conținutului chistic	49. Chistectomie ovariană cu omentectomie
33. CEA	1. Normal 2. Crescut	1. Seros 2. Mucinos 3. Endometrioic 4. Sero-purulent	1. Da 2. Nu
		42. Volumul lichidului liber abdominal	50. Chistectomie ovariană cu omentectomie și apendicectomie
VII. ASPECTUL I/O AL TUMORII		1. < 500 ml 2. 500-5000 ml 3. > 5000 ml 4. Lipsește	1. Da 2. Nu
34. Afectare ovariană	1. Pe stânga 2. Pe dreapta 3. Bilateral	43. Aspectul lichidului liber abdominal	51. Chistectomie ovariană cu anexectomie unilaterală și omentectomie
35. Dimensiunea formațiunii ovariene _____ cm		1. Seros 2. Mucinos 3. Sero-hemoragic 4. Hemoragic	1. Da 2. Nu
36. Dimensiunea formațiunii ovariene (grupe)	1. ≤ 4 cm 2. 4-10 cm 3. ≥ 11 cm	44. Vegetații pe suprafața tumorii	52. Anexectomie unilaterală
37. Ruptura intraoperatorie a tumorii	1. Da 2. Nu	1. Externă 2. Internă 3. Externă și internă 4. Lipsesc	1. Da 2. Nu
38. Afectarea peritoneului		VIII. TRATAMENT	53. Anexectomie unilaterală cu omentectomie
		45. Abord chirurgical	1. Da 2. Nu
		1. Laparotomic 2. Laparoscopic	54. Anexectomie unilaterală cu omentectomie și apendicectomie
			1. Da 2. Nu

Tratament chirurgical radical

- | | | |
|--|---|---|
| 55. Histerectomie totală cu anexectomie unilaterală | 2. 4 cure
3. 6 cure
4. 8 cure
5. Fără PCT | 2. Negativ |
| 1. Da
2. Nu | | 68. K67
1. Pozitiv
2. Negativ |
| 56. Histerectomie totală cu anexectomie unilaterală și omentectomie | 62. Schema administrării PCT
1. CP Cisplatin+Ciclofosfan
2. CAP Cisplatin+Ciclofosfan+ Adriamicin
3. CMF Cisplatin metotrexat+ Ciclofosfamida
4. Carboplatin+pacletaxel | 69. Clasificare – stadiul tumoral și TNM
1. Stadiul IA T1aNoMo
2. Stadiul IB T1bNoMo
3. Stadiul IC T1cNoMo
4. Stadiul IIA T2aNoMo
5. Stadiul II B T2bNoMo
6. Stadiul IIIA T3aNoMo
7. Stadiul IIIB T3bNoMo
8. Stadiul IIIC T3cNoMo |
| 1. Da
2. Nu | | |
| 57. Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală | 63. Forme histologice ale TOB
1. Seros
2. Mucinos
3. Mixt (sero-mucinos)
4. Endometrioizic | 70. Prezența recidivelor
1. Da
2. Nu |
| 1. Da
2. Nu | | |
| 58. Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie | 64. Investigație imunohistochimică
1. Da
2. Nu | 71. Perioada tratament-recidivă ____ luni |
| 1. Da
2. Nu | | |
| 59. Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie și apendicectomie | Dacă "Da" | 72. Deces din cauza TOB
1. Da
2. Nu |
| 1. Da
2. Nu | 65. ER
1. Pozitiv
2. Negativ | 73. Perioada tratament-deces _____ luni |
| 60. Biopsie peritoneala | 66. PR
1. Pozitiv
2. Negativ | |
| 1. Da
2. Nu | | |
| 61. Numărul curelor de PCT | 67. P53
1. Pozitiv | |
| 1. 3 cure | | |

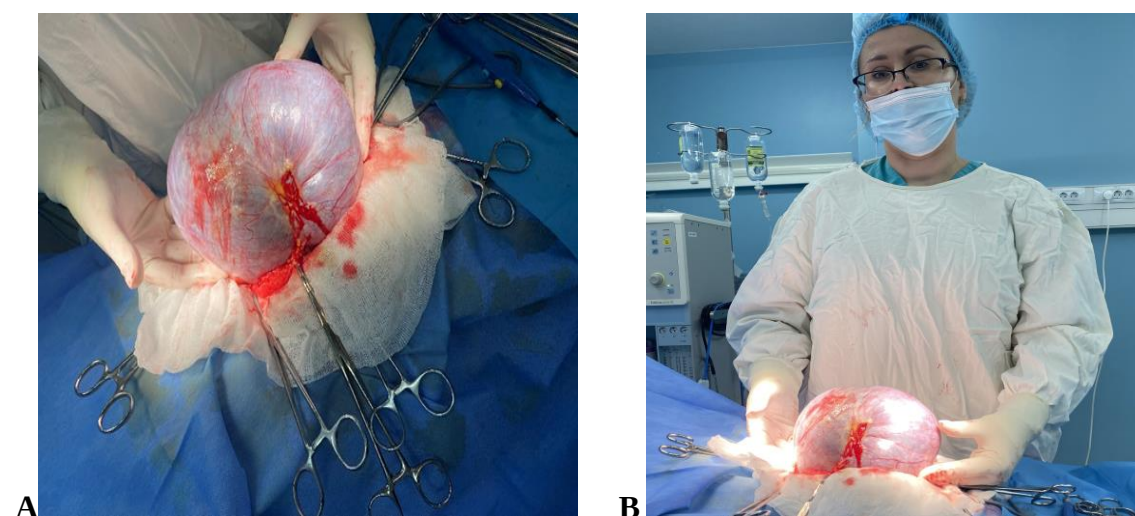
Anexa 3. Imagini intraoperatorii ale pacientelor cu tumori ovariene borderline tratate chirurgical în Secția Ginecologie a IMSP IO.



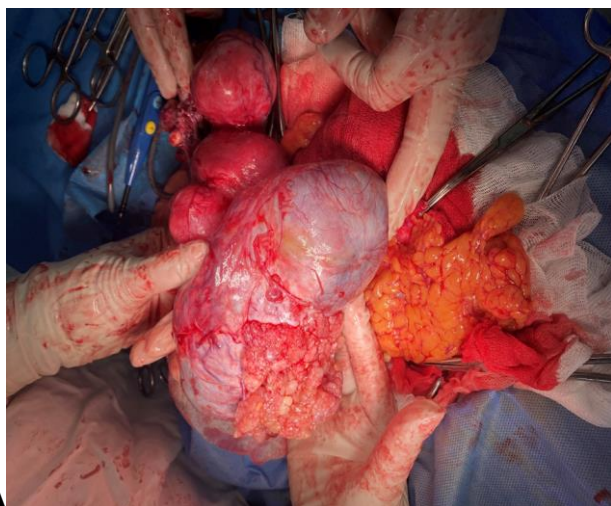
A,B- Pacienta de 51ani Cu TOB, tip mucinos, tratată chirurgical radical



Pacienta de 19 ani cu TOB tip seros tratată chirurgical conservator cu păstrarea integrității capsulei chistului ovarian.



A,B- Pacienta de 56 ani Cu TOB tip seros, tratată chirurgical radical.



A

B

A, B-Pacienta de 45 ani Cu TOB, tip seros, cu creșteri papilare pe suprafața capsulei, tratată chirurgical radical.



A.

B

A, B-Pacienta de 19 ani Cu TOB, tip seros, cu creșteri papilare pe suprafața internă a capsulei, tratată chirurgical conservator



A.

B.

A,B-Paciente CU TOB seros cu creșteri papilare pe suprafața capsulei

Anexa 4. Brevete de invenție


REPUBLICA MOLDOVA
Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ
Nr. 1456

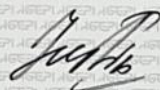
Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: Metodă de tratament al tumorilor ovariene
borderline

Titular: VÎRLAN Mariana, MD

Data depozit: 2019.09.11
Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată


Director General

CHIȘINĂU

Anexa 5. Certificate de inovator



Anexa 6. Algoritmii de diagnostic și tratament al pacienților cu tumori ovariene

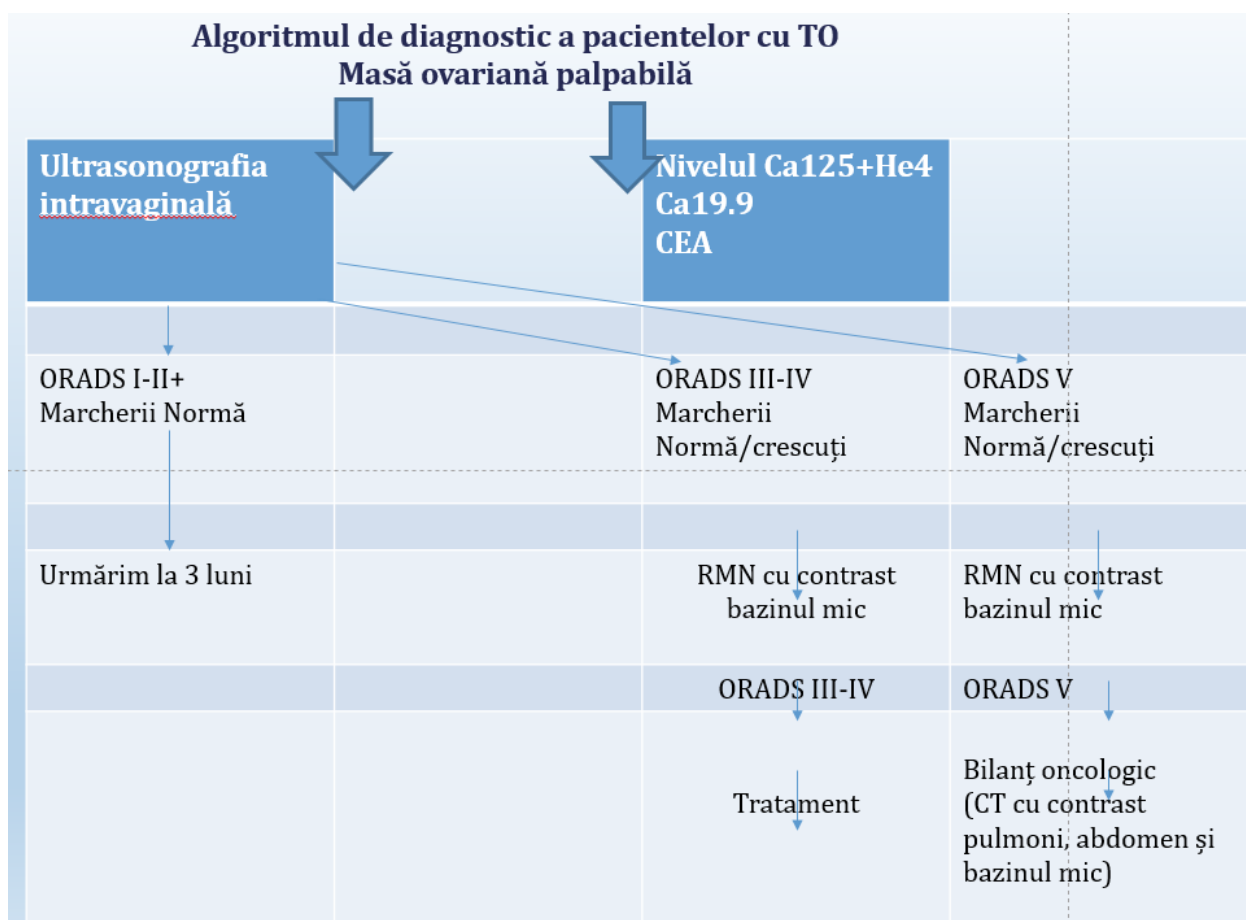


Figura 38. Algoritm de diagnostic al pacienților cu tumori ovariene.

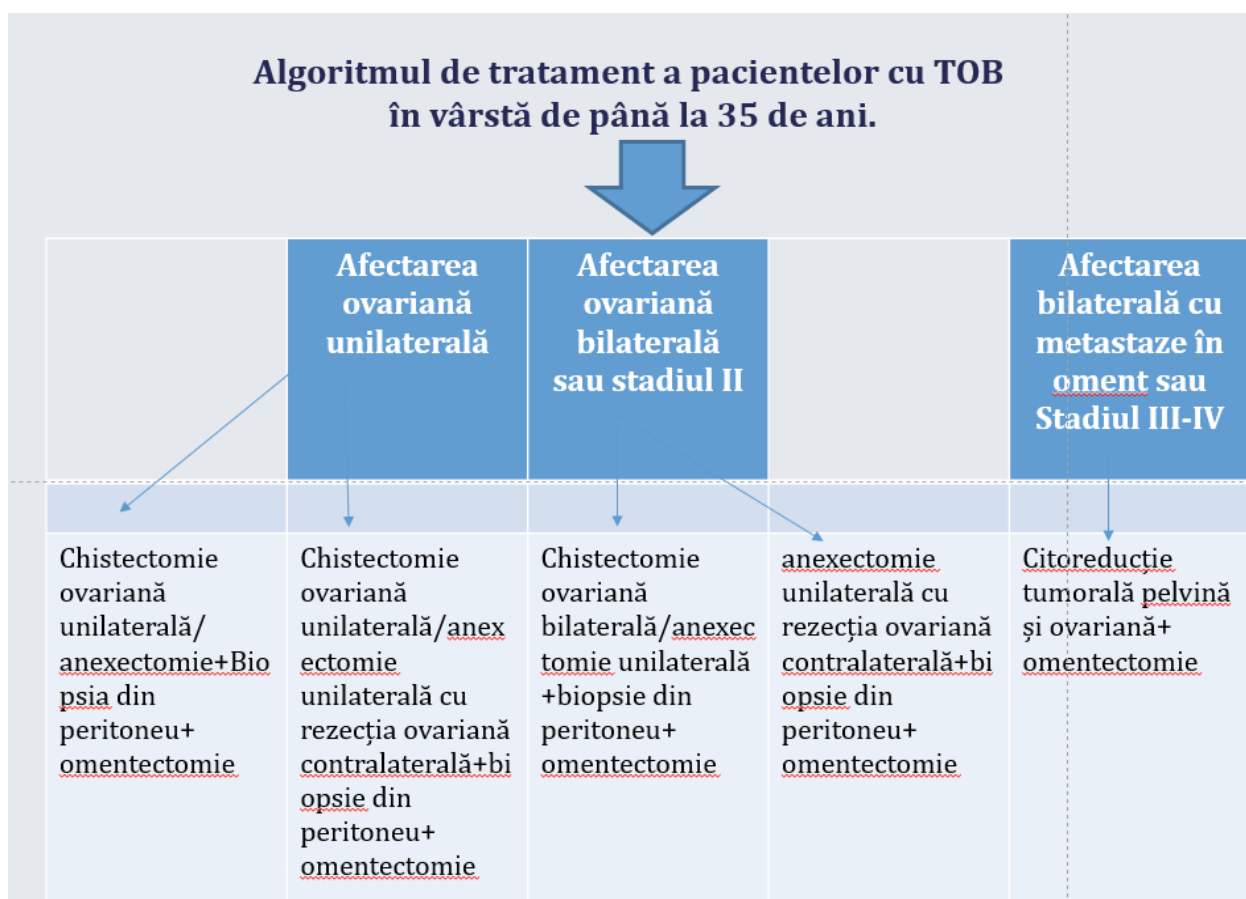


Figura 39. Algoritmul de tratament a pacientelor cu TOB în vârstă de până la 35 de ani.

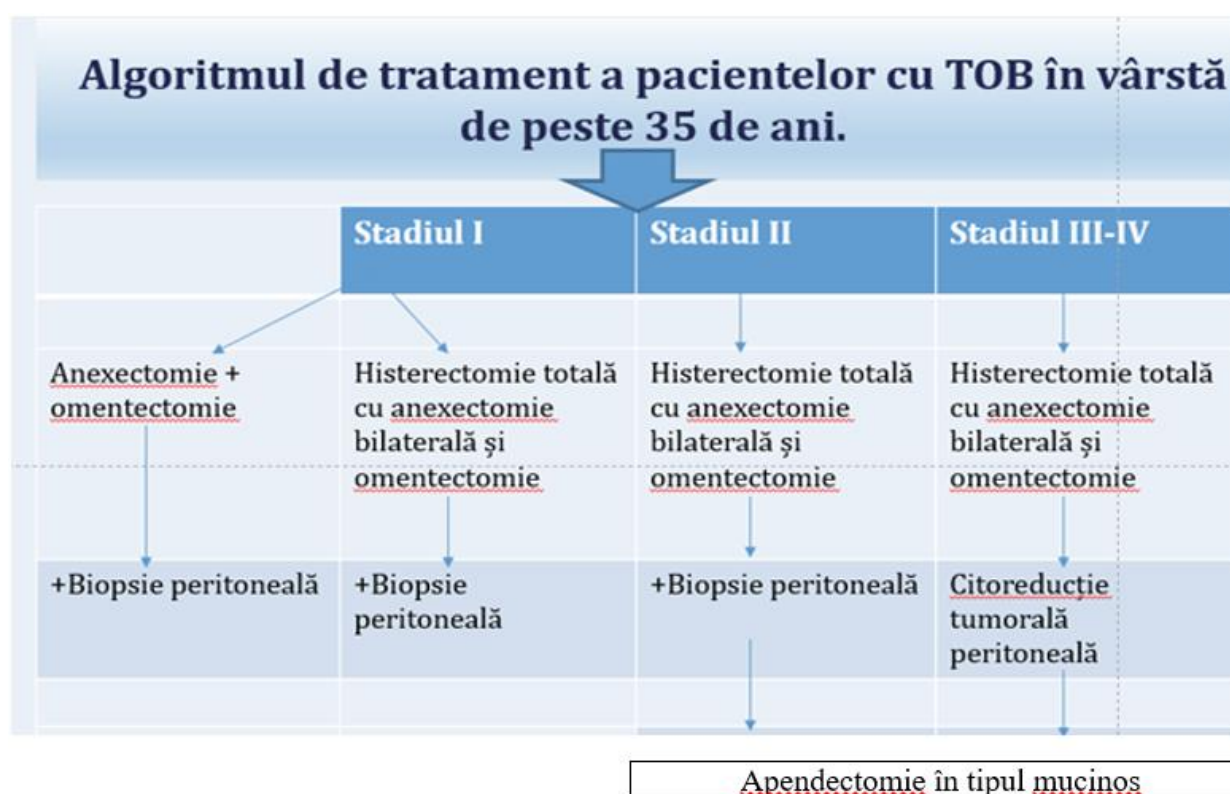


Figura 40. Algoritmul de tratament a pacientelor cu TOB în vârstă de peste 35 de ani

CV-ul autorului



Informații personale

Nume / Prenume

Mariana Virlean

Adresa

Republica Moldova, mun. Chișinău, str. Testemițanu 37, ap.123

Telefoane

serviciu: (+373)22..., Mobil: 078412444

e-mail

mariana.virlean@usmf.md

Sex

feminin

Data nașterii

20 martie 1986

Naționalitatea

Româncă

Experiența profesională

Perioada

2014-prezent

Funcția și postul ocupat

Asistent universitar, Catedra de oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu”

Tipul activității

Medicină

Educație și formare

Perioada

2013-prezente

Perioada

Membru al Societății de Oncologie din Republica Moldova

2013-prezente

Membru ESMO European Society for Medical Oncology

Perioada

2015-prezent

Membru ESGO European Society of Gynecological Oncology

Perioada

2015 -2021

Calificarea/diploma obținută

Student-doctorant

Discipline principale studiate

♦ Oncologie și Radioterapie

Numele și tipul instituției de învățământ

USMF „Nicolae Testemițanu”

Perioada

2010-2014

Calificarea/diploma obținută

Medic rezident

Discipline principale studiate

Oncologie

Numele și tipul instituției de învățământ

USMF „Nicolae Testemițanu”

Perioada

2004-2010

Calificarea/diploma obținută

Student

Numele și tipul instituției de învățământ

USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală

Perioada

2001-2004

Perioada

Liceu Colegiului de medicină din or. Orhei, Republica Moldova

1992-2001

Școala medie s. Verejeni, r-nul Telenești

Alte formări/instruiri

	◆ Educație profesională continuă:
2017	✓ Actualități în diagnosticul clinico-morfologic și conduita pacienților cu stări precanceroase ale colului uterin.
11 septembrie 2014	✓ Rezultatele implementării noilor tehnologii în depistarea și tratamentul cancerului în Republica Moldova (15 credite)
8-9 octombrie 2015	✓ Modernizarea serviciului oncologic în contextul integrării europene (25 credite)
21 iulie 2016	✓ Vigilența oncologică în activitatea medicală, depistarea precoce și tratamentul tumorilor (25 credite)
21-22 octombrie 2016	✓ Patologie ginecologică (25 credite)
22-25 noiembrie 2018	✓ CONFER 2018 (Iași, România), (14 credite)
2-4 aprilie 2019	✓ Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы (Moscow, Rusia), (14 credite)
26-29 aprilie 2019	✓ Международный магистерский курс „Школа контрацепции„ Ghedeon Rihter, Hevis, Ungaria
9-11 mai 2019	✓ Update in Oncology, Iași, Romania
On-line 15, 29 octombrie 12, 26 noiembrie, 10 decembrie 2020	✓ Școala ginecologului-endocrinolog. (15 credite)
8-9 octombrie 2020	✓ Prevenția și controlul cancerului – o continuă provocare (20 credite)
28 mai 2021	✓ Abordări moderne ale deficitului de progesteron în ginecologie (3 credite)
On-line 18, 23, 25, 30 noiembrie	✓ Sănătatea femeii în peri- și postmenopauză – pași spre măiestrie. (20 credite)
02 decembrie 2021 03 decembrie 2021	✓ Implementarea Metodologiei de elaborare și aprobare a protocoalelor clinice naționale în Republica Moldova (6 credite)
23-26 noiembrie 2022	✓ CONFER 2022 (Iași, România), (18 credite)
22 noiembrie 2023	✓ Curs C9. Principii de bază în chirurgia robotică (Iași, România)
22-25 noiembrie 2023	✓ CONFER 2023 (Iași, România), (18 credite)
20-23 noiembrie 2024	✓ CONFER 2024 (Iași, România), (18 credite)
15-17 noiembrie 2024	✓ Managementul multidisciplinar al patologiei oncologice, noutăți în diagnostic și tratament (Alba Iulia, România)
<u>Participarea la conferințe, congrese</u>	✓ Conferința Științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. 17-19 octombrie 2012, Chișinău, Republica Moldova.

- ✓ Conferința Științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. 16-18 octombrie 2013, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors. 7th edition, 14-17 mai 2014, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Lectura de iarnă. Ediția a XVI-a. Patologie chirurgicală, metodologie didactică. Universitatea de stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 26 ianuarie 2015, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors. 7th edition, 3-5 mai 2018, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Congresul consacrat aniversării a 72-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 17-19 octombrie 2018, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Ședința comună a societății oncologilor și asociației chirurgilor. 28 iunie 2019, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Congresul consacrat aniversării a 73-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 17-19 octombrie 2019, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Ședința Comună a Societății Oncologilor, Asociației Medicilor Obstetricieni-Ginecologi, Asociația de Colposcopie din RM. 29 noiembrie 2019, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Lectura de iarnă. Ediția a XVI-a. Patologie chirurgicală rară, metodologie didactică. Universitatea de stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 26 -27 ianuarie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Congresul V al oncologilor din RM. 8-9 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 17-19 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors. 7th edition, 3-5 mai 2022, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Conferința Institutului Regional de oncologie „CONFER 2022”. 23-26 noiembrie 2022, Iași, România.
- ✓ The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova “New Horizons in Urology”. 7-9 iunie 2023, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Conferința “Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”. 18-20 octombrie 2023, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ Conferința Institutului Regional de oncologie „CONFER 2023”. 22-25 noiembrie 2023, Iași, România.
- ✓ Conferința Institutului Regional de oncologie „CONFER 2024”. 20-23 noiembrie 2024, Iași, România.

Premii și mențiuni

- Vîrlan M. Metodă de tratament al tumorilor ovariene borderline. Brevet de invenție MD 1456Z. BOPI, 2020.09.30.
- Vîrlan M. Metodă de tratament al tumorilor ovariene borderline. Certificat de inovator nr. 6278, 17.09.2024

17-19 octombrie 2012

Diploma de gradul II

Conferința Științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. 17-19 octombrie 2012, Chișinău, Republica Moldova.

16-18 octombrie 2013

Diploma de gradul I

Conferința Științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor,

	masteranzilor, rezidenților și studenților. 16-18 octombrie 2013, Chișinău, Republica Moldova.
14-17 mai 2014	Diploma de gradul I MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors. 7th edition, 14-17 mai 2014, Chișinău, Republica Moldova
17-19 octombrie 2018	Diploma de onoare Congresul consacrat aniversării a 72-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 17-19 octombrie 2018, Chișinău, Republica Moldova.
17 iunie 2018	Diploma de recunoștință și apreciere “Mulțumesc doctore” Spitale.md
16 iunie 2019	Diploma de recunoștință și apreciere “Mulțumesc doctore” Spitale.md
20 iunie 2020	Diploma de recunoștință și apreciere “Mulțumesc doctore” Spitale.md
Aptitudini și competențe personale	
<i>Limba maternă</i>	Română
<i>Competențe și aptitudini PC</i>	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet
<i>Competențe organizaționale/ manageriale</i>	◆ Punctualitate ◆ Spirit de echipă ◆ Planificare
Informații suplimentare	Căsătorită, 2 copii.
Persoane de referință:	Dumitru Sofroni, dr. hab. med., profesor universitar Rotaru Tudor, dr. med., conferențiar universitar

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

VÎRLAN Mariana

Semnătura_____

Data:

DECLARATION ON ACCOUNTABILITY

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

VÎRLAN Mariana

Signature_____

Date:

DÉCLARATION SUR LA RESPONSABILITÉ

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi

VÎRLAN Mariana

Signature_____

Date: