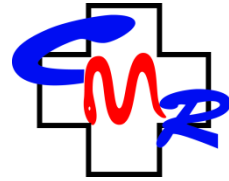




Ministerul Sănătății
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie



SOCIETATEA DE
OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE
DIN ROMANIA



Colegiul Medicilor din
România
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie

Cancerul ovarian

Publicat de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România

Editor: Conf. Dr. George Alexandru Filipescu

© Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.

Grupul de Coordonare al procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) materialul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale; (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie materialul, să informeze Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România; și (c) Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România să fie menționate ca sursă a acestor informații în toate copiile, reproducerile sau distribuțiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății prin Ordinul cu modificările și completările ulterioare și avizat favorabil de Colegiul Medicilor din România și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

PRECIZĂRI

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialități, precum și de cadrele medicale auxiliare implicate în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientei, precum și resursele, caracterele specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Este de așteptat ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțelor clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientei, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin internet la adresa www.sogr.ro.

CUPRINS

1	Introducere	7
2	Scop	8
3	Metodologie de elaborare și revizie	8
3.1	Etapele procesului de elaborare	8
3.2	Principii	9
3.3	Etapele procesului de revizie	9
3.4	Data reviziei	9
4	Structură	10
5	Evaluare și diagnostic	10
5.1	Screening	10
5.2	Diagnostic, bilanț pre-terapeutic și stadializare	10
6	Conduită	12
6.1	Tratamentul cancerului de ovar	12
6.2	Categoriile speciale ale tratamentului cancerului ovarian	13
6.2.1	<i>Tratamentul cancerului de ovar la pacientele care doresc păstrarea fertilității</i>	13
6.2.2	<i>Cancerul ovarian diagnosticat în timpul sarcinii</i>	14
6.2.3	<i>Tratamentul cancerului de ovar diagnosticat postoperator (anatomo-patologic)</i>	15
6.3	Tratamentul cancerului ovarian recidivat	15
6.4	Profilaxia cancerului de ovar la pacientele purtătoare de mutații genetice BRCA1 și BRCA2	16
7	Urmărire și monitorizare	16
8	Aspecte administrative	17
9	Bibliografie	18
10	Anexe	23
	Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019	24
	Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor	25
	Anexa 3. Algoritmul ecografic IOTA (2008)	26
	Anexa 4. Stadializarea FIGO a cancerului ovarian/tubar/peritoneal primar (2017)	27
	Anexa 5. Variabile prognostice în cancerul epitelial ovarian precoce	28
	Anexa 6. Clasificarea histologică a tumorilor ovariene (OMS - 2014)	29

Grupul de Coordonare a Elaborării ghidurilor (2009)

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, președinte

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu, președinte

Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Roxana Radu, reprezentant

Președinte – Profesor Dr. Florin Stamatian

Co-președinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului (2009)

Coordonator

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor

Dr. Florin Paul Popescu - Ilioniu

Membri

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Integrator

Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Nicolae Ghilezan

Profesor Dr. Viorica Nagy

Conferențiar Dr. Alin Rancea

Grupul de Coordonare a Reviziei ghidurilor (2019)

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății

Profesor Dr. Nicolae Suci, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Membrii Grupului Tehnic de Revizie a ghidurilor (2019)

Coordonator

Conferențiar Dr. George Alexandru Filipescu

Scriitor

Dr. Oana-Alina Conț

Integrator

Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluatori externi

Profesor Dr. Lucian Pușcașiu

Conferențiar Dr. Răzvan Ciortea

ABREVIERI

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
BRCA	Breast Cancer gene
CA 125	Cancer antigen 125
CO	Contraceptive orale
cm	Centimetri
GTE	Grup Tehnic de Elaborare
GTR	Grup Tehnic de Revizie
HE4	Proteina epididimală umană 4
HLG	Hemoleucograma
HP	Histo-patologic
INR	International Normalised Ratio
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
IRM	Imagistică prin Rezonanță Magnetică
mm	Milimetri
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONU	Organizația Națiunilor Unite
PET-CT	Tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
SOGR	Societatea de Obstetrică-Ginecologie din România
TC	Tomografie computerizată
TQ	Timpul Quick
TS	Timpul de sângerare
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populație)

1 INTRODUCERE

Cancerul ovarian se află pe locul 7 ca incidență a tumorilor maligne ce pot să apară la sexul feminin și survine cu incidență maximă între 40 și 65 de ani. Riscul său de apariție pe parcursul vieții unei femei este de 1,4 - 1,8%, cu o incidență anuală de aproximativ 57,3/100.000 femei care ating vârsta de 75 - 79 de ani, reprezentând a cincea cauză de deces feminin prin cancer. Rata de supraviețuire la 5 ani pentru toate stadiile este cuprinsă între 35 - 38%. ⁽¹⁾

Cancerul de ovar poate avea mai multe forme histopatologice în funcție de care se adaptează tratamentul oncochirurgical (vezi Anexa 6). Cele două tipuri de cancer de ovar sunt cancerul ovarian epitelial și cel non-epitelial; acestea două se împart la rândul lor în mai multe subtipuri. Cancerul ovarian epitelial reprezintă 90% din totalitatea cancerelor de ovar. ⁽²⁾ Cancerul tubar este considerat, actualmente, principalul punct de origine al cancerelor seroase ovariene și al carcinomatozei peritoneale primare. ⁽³⁾

În SUA, cancerul ovarian epitelial reprezintă principala cauză de deces în rândul femeilor cu neoplazii genitale. Acesta ocupă locul 5 ca și cauză de mortalitate prin cancer la femei și locul 1 ca și cauză de mortalitate în rândul cancerelor ginecologice. ⁽³⁾ În 2018, în SUA au fost diagnosticate 22.240 cazuri noi de cancer ovarian, fiind raportate 14.070 cazuri de deces datorate cancerului de ovar, determinând astfel un procent mai mic de 40% ca rată de vindecare. Rata de supraviețuire la 5 ani raportată în 2018 în SUA a fost de 46,5%, cu o rată de supraviețuire mai mare la pacientele cu cancer de ovar non-epitelial (din această centralizare a datelor fiind excluse LCOH = tipurile histopatologice mai puțin frecvente, pentru care a fost raportată o supraviețuire la 5 ani mai lungă). ⁽²⁾ SUA raportează creșterea incidenței odată cu vârsta. Prevalența este crescută în decadele a șasea și a șaptea de viață. Vârsta medie la care este diagnosticat cancerul de ovar este de 63 de ani, iar 70% din paciente sunt diagnosticate în stadii avansate ale bolii. ⁽²⁾

În România, cancerul ovarian se află pe locul 5 în categoria cancerelor feminine, după cancerul de sân, cel al colului uterin, colo-rectal și pulmonar. Incidența sa este de 4% în rândul cancerelor femeii, iar supraviețuirea la 5 ani depinde de stadiul bolii în momentul diagnosticului, variind între 50 - 55%. ⁽⁴⁾

Studii epidemiologice au identificat o serie de factori de risc pentru cancerul de ovar:

- Nulipare
- Menarha precoce
- Menopauza tardivă
- Primipare în vârstă (>35 ani)
- Femeile cu istoric familial sugestiv pentru cancerul de ovar (BRCA1 și BRCA2), ⁽⁵⁾ sân și pentru sindrom Lynch ⁽⁶⁾
- Istoric de boli inflamatorii pelvine
- Terapia de substituție hormonală la pacientele aflate în menopauză
- Ferilizarea in vitro este factor de risc pentru tumorile epiteliale borderline
- Fumatul crește riscul de tumori mucinoase maligne ⁽⁴⁾
- Infertilitate
- Endometrioza.

Obezitatea nu se asociază cu cele mai agresive tipuri de cancer de ovar. ⁽⁴⁾

Au fost identificați și o serie de factori protectori pentru cancerul de ovar:

- Folosirea CO (utilizarea acestora peste 10 ani reduce riscul cu 50%)
- Primipare tinere (<25 ani)
- Multiparitatea
- Ligatură tubară
- Tratamentul cu progestative

- Alăptarea
- Fumatul este factor de protecție pentru cancerul de ovar cu celule clare. ⁽⁴⁾

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza managementul cancerului ovarian, pentru a crește numărul cazurilor de neoplasm depistate în stadii incipiente, vindecabile, în detrimentul cazurilor avansate, invazive.

Prezentul ghid clinic pentru cancerul ovarian se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (medicină de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) care se confruntă cu problematica cancerului ovarian. Prezentul ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie nu are drept scop prezentarea terapiei medicale oncologice (chimio-radioterapie).

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni, facilitând comunicarea dintre aceștia
- ghidul protejează practicantul din punct de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informații pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate.

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este conceput pentru aplicare la nivel național. Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivelul secțiilor de obstetrică și ginecologie sub forma unor protocoale. Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele, ele fiind realizate la nivel național de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare. Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice naționale în context local și specifică exact într-o situație clinică anume ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale datorate diferitelor tipuri de îngrijire clinică la un anumit nivel.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE ȘI REVIZIE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populație (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost, de asemenea, prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societății de Obstetrică și Ginecologie din România (SOGR) a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatare a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei Reuniuni de Consens care a avut loc la Sinaia, în perioada 27 - 30 noiembrie 2008. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul 1524 din 4 decembrie 2009 și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 30 noiembrie 2008.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema „Cancerul ovarian” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alăturat tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Etapele procesului de revizie

În luna Februarie 2018, conducerea Societății de Obstetrică și Ginecologie (SOGR) a inițiat primii pași pentru revizia ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, stabilindu-se o listă a revizorilor. În cadrul celui de al 17-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, din 20-22 Septembrie 2018, s-a luat decizia ca noua conducere să aibă ca prioritate revizia imediată a ghidurilor clinice.

Astfel, noua conducere a SOGR a definitivat și aprobat coordonatorii Grupului Tehnic de Revizie (GTR) pentru fiecare subiect. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența GTR, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor, SOGR a contractat un integrator.

Ghidul revizuit, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă la 2 experți selectați. De asemenea, forma revizuită a fost postată pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: <https://sogr.ro/ghiduri-clinice>. Coordonatorul și GTR a luat în considerare și a încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și de pe site și au redactat versiunea finală a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul unei Reuniuni de Consens care a avut loc la București, 29-30 martie 2019, organizată și finanțată de SOGR. Revizia ghidului a fost dezbătută și a fost agreată prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării. Participanții la Reuniunea de Consens sunt prezentați în Anexa 1.

Evaluarea finală a reviziei ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, inițiatorul.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinulși de Colegiul Medicilor prin documentulși de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 30 Martie 2019.

3.4 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2022 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare (aprecierea riscului) și diagnostic
- Conduită (prevenție și tratament)
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative.

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Screening

Recomandare	Se recomandă medicului să nu practice screening-ul de rutină pentru depistarea cancerului ovarian la pacientele cu risc redus de cancer ovarian.	A
Argumentare	Studiile clinice au demonstrat că screening-ul (prin examen clinic, ecografie transvaginală sau CA 125) nu este util în depistarea precoce a cancerului ovarian decât în cazurile cu risc crescut (istoric familial). ⁽¹⁻⁵⁾	Ib

5.2 Diagnostic, bilanț pre-terapeutic și stadializare

Standard	În cazul descoperirii unei formațiuni tumorale suspecte la nivelul pelvisului, medicul trebuie să indice efectuarea examenului clinic abdominal și pelvin, examenul ecografic abdominal și transvaginal, cu examen Doppler color sau examen CT/IRM, examen gastroenterologic și documentarea istoricului familial.	B
Argumentare	Ecografia transvaginală are acuratețe mai mare decât cea abdominală ⁽⁶⁻⁹⁾ și examinarea Doppler crește specificitatea examenului ecografic pentru identificarea unei tumori maligne ovariene. ^(10,11)	Ila
Recomandare	Se recomandă ca în cazul suspiciunii unui cancer de ovar medicul să utilizeze algoritmul ecografic IOTA (vezi Anexa 3).	E
Standard	În cazul suspiciunii ecografice de cancer ovarian, medicul trebuie să indice determinarea CA 125 și alți markeri tumorali, indicați clinic.	B
Argumentare	CA 125 este crescut în 85% din cancerele de ovar în stadii avansate și în 50% în stadiul I. CA 125 este mai util însă pentru monitorizarea post-terapeutică. HE4 și scorul ROMA cresc în anumite tipuri de cancer, fiind utile în monitorizarea ulterioară, excepție neoplasmul ovarian mucinos. ⁽¹²⁻¹⁶⁾ Acele investigații sunt utile pentru determinarea unor eventuale metastaze, pentru monitorizarea ulterioară, dar și a statusului biologic. Trebuie avută în vedere corespondența unei tumori digestive (gastrică, colonică) cu neoplasmul ovarian (Boala Krukenberg).	Iib
Opțiune	Medicul poate să recomande și dozarea HE4 cu calcularea scorului ROMA.	E
Recomandare	Medicului îi este recomandat să indice un bilanț pre-terapeutic al pacientei care să cuprindă ca investigații minime obligatorii: – radiografie pulmonară sau CT toraco-abdomino-pelvin cu substanță de	E

	<p>contrast (cu excepția cazurilor în care este contraindicat)</p> <ul style="list-style-type: none"> - examen ecografic hepatic - electrocardiograma - analize de laborator: HLG completă, teste de coagulare (TQ, INR, APTT, TS), CA 125, CEA, transaminaze, bilirubină, creatinină, uree. 	
Opțiune	În funcție de simptomatologie, medicul poate solicita medicului de specialitate radiologie-imagistică efectuarea CT, IRM, scintigrafia osoasă, colonoscopia, PET-CT.	B
Argumentare	Aceste investigații sunt utile în evidențierea unor metastaze și pentru aprecierea corectă a extensiei bolii. ⁽²⁰⁻²²⁾	III
Standard	Medicul trebuie să efectueze examenul senologic al pacientei.	B
Argumentare	Tumora ovariană poate să fie o metastază a unui cancer mamar. ⁽²³⁾	IIb
Standard	La descoperirea unei formațiuni tumorale mamare medicul trebuie să solicite medicului de specialitate imagistică efectuarea unei mamografii bilaterale.	B
Argumentare	Este relativ frecventă asocierea cancerului mamar cu cel ovarian în mutațiile genetice BRCA1 și BRCA2. ⁽²⁴⁻²⁷⁾ Pacientele diagnosticate cu cancer ovarian seros de grad înalt pot fi testate pentru mutațiile BRCA1 și BRCA 2. ⁽²⁸⁾	IIb
Standard	Pentru a stadializa cancerul de ovar, medicul trebuie să practice laparotomia exploratorie.	B
Argumentare	Explorarea chirurgicală trebuie să fie minuțioasă pentru stadializarea corectă a cancerului de ovar. Tratamentul depinde de stadiul clinic. ⁽²⁹⁾	IIa
Standard	Intervenția chirurgicală diagnostică sau curativă trebuie realizată de un medic cu atestat în ginecologie oncologică.	B
Argumentare	Ginecologul cu supraspecializare oncologică are un rol esențial în tratamentul unei formațiuni ginecologice maligne, iar cancerul ovarian, fiind cel mai agresiv și având o rată de supraviețuire la 5 ani de 40%, este cel mai bun exemplu în care un specialist bine pregătit poate îmbunătăți prognosticul clinic și oncologic al unei paciente. ⁽³⁰⁾	IIa
Recomandare	Se recomandă medicului care nu are supraspecializare în oncologie sau ginecologie oncologică și care depistează intraoperator un cancer de ovar, să stabilească diagnosticul de certitudine prin examen HP și să îndrume pacienta către un centru de specialitate.	E
Standard	Pentru certitudinea diagnosticului de cancer ovarian, medicul trebuie să practice laparotomia exploratorie printr-o incizie mediană.	B
Argumentare	Diagnosticul de cancer este reprezentat de diagnosticul anatomo-patologic. Laparotomia mediană verticală ar trebui utilizată la paciente suspecte de neoplasm ovarian/de trompă uterină/primar peritoneal, la care este planificată procedura de stadializare, rezecția, rezecția parțială sau citoreducția secundară. ^(31,32)	IIa
Standard	În cazuri selecționate se poate interveni laparoscopic (stadiul I sau în stadii avansate inoperabile, unde se dorește doar obținerea de biopsii).	B

Argumentare	Abordarea chirurgicală minim invazivă poate fi utilă pentru a evalua dacă citoreducția maximă poate fi obținută la pacienți cu cancer ovarian nou diagnosticat sau recurent. Dacă judecata clinică indică faptul că citoreducția maximă nu poate fi obținută, chimioterapia neoadjuvantă ar trebui luată în considerare. În cazul pacienților la care rezecția tumorală nu poate fi optimă folosind tehnici minim invazive, aceasta ar trebui convertită la laparotomie mediană. ⁽³¹⁾ Pentru pacienți atent selectați, poate fi utilizată o abordare minim invazivă de către un gineco-oncolog cu scopul de a obține stadializarea chirurgicală și rezecția tumorală optimală. ⁽³²⁾	IIa
Standard	Odată stabilit diagnosticul de cancer ovarian, intraoperator, prin examen histopatologic extemporaneu, medicul trebuie să realizeze stadializarea chirurgicală prin: <ul style="list-style-type: none"> - citologie din lavaj peritoneal/ascită - biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, subdiafragmatice) - limfadenectomie pelvină - biopsie ganglionară lomboaortică - omentectomie. 	B
Argumentare	Stadializarea chirurgicală este factor prognostic și terapeutic. Chirurgul trebuie să descrie în cadrul protocolului operator următoarele aspecte: <ul style="list-style-type: none"> - Extensia bolii inițiale anterior rezecției pelvine - Cantitatea de țesut rezidual în zonele rezecției - Rezecția completă sau incompletă (în cazul în care este incompletă, se indică dimensiunea leziunii majore și numărul total de leziuni). Se indică excizia leziunilor miliare sau mici.⁽³²⁾ 	IIa

6 CONDUITĂ

6.1 *Tratamentul cancerului de ovar*

Standard	Se recomandă ca medicul gineco-oncolog sau chirurg oncolog să efectueze tratamentul chirurgical al cancerului ovarian suspectat preoperator (iar în cazuri selectate, în funcție de statusul de performanță, se recomandă abordul multidisciplinar al cazului în vederea evaluării oportunității administrării chimioterapiei neoadjuvante (mai ales în cazurile cu status de performanță slab)).	A
Argumentare	Șansele de vindecare ale pacientei depind de corectitudinea stadializării și a tratamentului inițial (vezi Anexa 4 și Anexa 5). ⁽¹⁻¹⁴⁾	Ia
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze profilaxia bolii tromboembolice cu heparinum sau heparine cu greutate moleculară mică.	A
Argumentare	Riscul de tromboembolism crește în operațiile ginecologice extinse. ^(15,16)	Ib
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze antibioticoprofilaxie.	A
Argumentare	Riscul de infecție este crescut datorită timpului septic al intervenției (deschiderea intraoperatorie a vaginului) și duratei crescute a intervenției chirurgicale (vezi Ghidul de "Profilaxia antibiotică în obstetrică-ginecologie"). ⁽¹⁷⁾	Ib
Standard	În toate stadiile de cancer ovarian medicul trebuie să practice citoreducție: <ul style="list-style-type: none"> - histerectomie totală cu anexectomie bilaterală - omentectomie - biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, subdiafragm) 	B

	<ul style="list-style-type: none"> - limfadenectomie pelvină - limfadenectomie lomboaortică - rezecția tuturor maselor tumorale mai mari de 1 cm. 	
Argumentare	Citoreducția îmbunătățește supraviețuirea și oferă condiții optime pentru chimioterapie, și crește eficiența chimioterapie. ⁽¹⁸⁻²²⁾ Pacientele selectate care au un volum redus de țesut rezidual după citoreducția chirurgicală efectuată pentru cancer ovarian epitelial invaziv sau peritoneal, sunt candidate pentru terapia oncologică intraperitoneală. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare plasarea cateterului intraperitoneal în cadrul operației inițiale. ⁽²³⁾	IIb
Standard	În cazurile constatate intraoperator ca fiind inoperabile tehnic, medicul trebuie să practice numai biopsii diagnostice și să îndrume pacienta pentru chimioterapie.	E
Standard	În cazul unei tumori ovariene încapsulate, medicul trebuie să încerce extirparea intactă a acesteia.	B
Argumentare	Extirparea intactă a tumorii ovariene limitează posibila diseminare a celulelor neoplazice. Efracția intraoperatorie a capsulei unei tumori ovariene cu componentă chistică nu modifică stadiul bolii, însă înrăutățește prognosticul și impune chimioterapia. ⁽²⁴⁾	III
Opțiune	În tumorile ovariene mucinoase, medicul trebuie să practice apendicectomia, și să indice verificarea ulterioară a tractului gastrointestinal.	B
Argumentare	Apendicele este interesat în 15% din cazurile de tumori ovariene mucinoase. Tumorile ovariene mucinoase pot fi metastaze determinate de tumori gastrointestinale. ⁽²⁵⁻²⁶⁾	III
Standard	Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului de ovar avansat (se poate lua în discuție prelungirea supraviețuirii în cazurile avansate, vindecarea propriu-zisă nefiind posibilă în anumite cazuri).	A
Argumentare	Chiar și în cazurile avansate, vindecarea se poate obține prin răspuns favorabil la terapia sistemică, după chirurgia citoreductivă. ⁽²⁷⁻³⁰⁾	Ia
Standard	Medicul trebuie să fixeze ca obiectiv citoreducția optimă, care înseamnă masă reziduală tumorală cu dimensiuni sub 1 cm. Aceasta poate include: <ul style="list-style-type: none"> - rezecția implantelor tumorale peritoneale - rezecția organelor invadate tumoral. 	A
Argumentare	Citoreducția optimă este factorul cel mai important în creșterea supraviețuirii pacientei. ^(27,31,32)	Ia
Standard	Medicul trebuie să recomande pacientei chimioterapia pentru tumorile ovariene încadrate în stadiile II, III, IV și pentru cele aflate în stadiul I cu gradul 3 de diferențiere în serviciile de specialitate oncologice.	C
Argumentare	În cazurile inoperabile per primam sau în cazurile cu mase tumorale reziduale după terminarea tratamentului chimioterapic, sau în cazul pacientelor cu markeri tumorali în creștere se poate efectua intervenție chirurgicală de second look pentru extirparea maselor tumorale restante și pentru explorarea întregii cavități abdominale în vederea extirpării eventualelor recidive. ⁽³¹⁻³³⁾	IV

6.2 Categoriile speciale ale tratamentului cancerului ovarian

6.2.1 Tratamentul cancerului de ovar la pacientele care doresc păstrarea

fertilității

Opțiune	La pacientele aflate în stadiul IA și IC (tumoră localizată unilateral), care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica anexectomia unilaterală, dacă ovarul contralateral este de aspect normal. În cazul tumorilor IB și variantelor IC care implică ambele ovare, se practică anexectomia bilaterală cu conservarea uterului.	B
Argumentare	Riscul de recidivă este de aproximativ 10%, iar după naștere, medicul poate să completeze intervenția chirurgicală cu histerectomie totală și anexectomie controlaterală sau în anumite tipuri de tumori (ex. tumorile borderline) poate să indice supravegherea activă. ⁽³³⁾	III
Standard	Dacă pacienta dorește păstrarea fertilității, medicul trebuie să practice o stadializare corectă prin biopsii peritoneale, omentectomie, limfadenectomie pelvină bilaterală. Operația cu păstrarea fertilității prin salpingo-ovarectomie unilaterală (păstrarea uterului și a ovarului contralateral), sau prin salpingo-ovarectomie bilaterală (păstrarea uterului) poate fi luată în considerare la pacientele cu stadiu incipient și/sau tumori cu risc redus (tumori epiteliale invazive cu stadiu incipient, leziuni cu potențial malign redus, tumori maligne cu celule germinale, mucinoase, sau tumori maligne stromale ale cordoanelor sexuale) care doresc păstrarea fertilității. Este indicată evaluarea clinică de către un medic de endocrinologie reproductivă. Stadializarea chirurgicală amănunțită trebuie efectuată pentru a exclude leziuni oculte cu stadii mai avansate, însă poate fi omisă la pacientele pediatrice/adolescente care clinic se încadrează într-un stadiu incipient de tumori maligne cu celule germinale.	B
Argumentare	Păstrarea fertilității necesită o stadializare corectă și este indicată la femeile tinere nulipare în stadiul I. De asemenea, trebuie avut în vedere posibilitatea crioconservării unor fragmente ovariane indemne oncologic pentru o reimplantare ulterioară. ⁽³³⁻³⁵⁾	IIb

6.2.2 Cancerul ovarian diagnosticat în timpul sarcinii

Standard	În cazul diagnosticării unei mase tumorale anexiale în timpul sarcinii, medicul trebuie să indice ecografie pelvină Doppler sau transvaginală (în trimestrul I) și determinarea CA 125.	B
Argumentare	Până la 2% din sarcini se complică cu apariția unei formațiuni tumorale anexiale, iar dintre acestea 3-5% sunt maligne. ⁽³⁶⁻³⁸⁾	IIb
Standard	Medicul trebuie să intervină chirurgical dacă există o suspiciune crescută de cancer ovarian (masă solidă sau mixtă, cu caractere ecografice puternic sugestive pentru neoplazie).	B
Argumentare	Intervenția chirurgicală este justificată pentru diagnosticul de certitudine al cancerului ovarian, pentru evitarea complicațiilor (ruptură, torsiune) și în cazurile de urgență când a apărut o complicație. ⁽³⁹⁻⁴¹⁾	IIa
Standard	Dacă este posibil, medicul trebuie să intervină chirurgical între săptămânile 16 și 24 de amenoree.	B
Argumentare	În această perioadă riscul de avort este scăzut, iar dimensiunile uterului permit încă un acces bun în cavitatea peritoneală. ⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾	III
Standard	În cazul diagnosticului histopatologic extemporaneu de cancer ovarian, medicul trebuie să practice o stadializare corectă, iar în cazurile avansate să își fixeze ca obiectiv citoreducția optimală, cu păstrarea sarcinii în funcție de opțiunea pacientei și de vârsta gestațională.	B
Argumentare	Chirurgia cu intenție de radicalitate poate fi amânată până în momentul nașterii. ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾	III

Standard	După 6 săptămâni de la naștere, medicul trebuie să recomande completarea intervenției chirurgicale cu histerectomie și anexectomie contralaterală dacă aceasta din urmă nu s-a efectuat inițial.	A
Argumentare	Citoreducția optimală este cel mai important factor prognostic. ^(27,31,32)	Ia
Standard	În trimestrul I de sarcină medicul trebuie să recomande pacientei întreruperea cursului sarcinii, chimioterapia în trimestrul I de sarcină având efecte teratogene.	E
Recomandare	Dacă este indicată chimioterapia, și pacienta refuză întreruperea sarcinii, se recomandă medicului să amâne chimioterapia până în trimestrul al doilea de sarcină.	B
Argumentare	În general, chimioterapia este indicată. Raportul risc/beneficii este în favoarea începerii tratamentului după încheierea organogenezei. ⁽⁴⁹⁻⁵⁷⁾	IIb
Standard	Medicul trebuie să contraindica alăptarea în cursul chimioterapiei.	B
Argumentare	Medicamentele chimioterapice trec în lapte și pot determina la copil: <ul style="list-style-type: none"> - imunosupresie - efecte negative asupra creșterii - pot avea un rol în carcinogeneză. ^(58,59) 	III
6.2.3 <u>Tratamentul cancerului de ovar diagnosticat postoperator (anatomopatologic)</u>		
Standard	Când diagnosticul de cancer ovarian este stabilit postoperator (nu a fost posibil examenul histo-patologic extemporaneu), medicul trebuie să redirecționeze pacienta către un specialist în gineco-oncologie care să reevalueze cazul.	B
Argumentare	Prognosticul pacientei se îmbunătățește dacă se efectuează o stadializare corectă care permite un tratament complet. ⁽²¹⁾	IIb
Standard	Dacă nu s-a practicat o stadializare corectă intraoperatorie, medicul trebuie să îndrume pacienta către un specialist în gineco-oncologie care să reintervină chirurgical: histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, limfadenectomie pelvină bilaterală, omentectomie, biopsii peritoneale, citoreducție optimală.	A
Argumentare	Citoreducția optimală este cel mai important factor prognostic. Supraviețuirea pacientei depinde de stadializarea și tratamentul corect efectuate. ^(27, 30, 31)	Ia
6.3 <i>Tratamentul cancerului ovarian recidivat</i>		
Standard	În recidiva cancerului de ovar, medicul trebuie să intervină chirurgical pentru citoreducție secundară sau chirurgie paliativă.	B
Argumentare	Citoreducția oferă șanse mai bune chimioterapiei, iar chirurgia paliativă are ca scop prelungirea supraviețuirii și creșterea calității vieții. ⁽⁶⁰⁻⁶³⁾	IIb
Standard	Medicul trebuie să practice citoreducție secundară dacă există: <ul style="list-style-type: none"> - recidivă după un interval liber de boală de cel puțin 6 luni - implantate neoplazice potențial rezecabile - un răspuns bun la terapia de primă linie - recidivă locală 	B

Argumentare	<ul style="list-style-type: none"> - un status biologic bun. <p>Excizia bolii reziduale este cel mai important factor prognostic. După citoreducția secundară optimală supraviețuirea pacientei crește cu 8 - 34 luni.^(33, 64-69)</p>	IIa
Standard	Când apare recidiva cancerului ovarian după terminarea terapiei inițiale, medicul trebuie să îndrume pacienta către un serviciu de oncologie.	E
6.4 Profilaxia cancerului de ovar la pacientele purtătoare de mutații genetice BRCA1 și BRCA2		
Opțiune	<p>Medicul poate să efectueze intervenție chirurgicală laparoscopică minim invaziv la pacientele purtătoare de mutații genetice BRCA1 și BRCA2 cu scopul de a preveni dezvoltarea cancerului de ovar.</p> <p>Medicul poate să efectueze salpingo-ovarectomie profilactică.</p> <p>În cadrul intervenției chirurgicale medicul trebuie să:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inspecteze abdomenul superior, suprafața intestinelor, a omentum-ului, a apendicelui (dacă este prezent) și a organelor pelvine. - Biopsieze orice descoperire peritoneală anormală. - Obțină lichid de lavaj peritoneal pentru citologie (50 cc lichid salin normal instilat și aspirat imediat) - Efectueze anexectomia bilaterală, cu înlăturarea a 2 cm de vascularizație ovariană proximală/ a ligamentului infundibulo-pelvic, până la nivelul trompei istmice și întregul peritoneu care înconjoară ovarele și trompele, mai ales peritoneul care acoperă zone de aderență între trompe și/sau ovare și peretele pelvin lateral. <p>Trompele trebuie manevrate în timpul intervenției chirurgicale cât mai puțin pentru a preveni exfolierea traumatic de celule. De asemenea ambele ovare și trompe uterine trebuie plasate într-un endobag la extragerea din pelvis.</p> <p>Ambele ovare și trompe uterine trebuie procesate conform protocolului SEE-FIM.</p>	B
Argumentare	Mutațiile genetice BRCA1 și BRCA2 sunt întâlnite frecvent în cancerul de sân asociat cancerului de ovar. ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾	IIb

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	<p>Medicul trebuie să indice pacientelor tratate pentru cancer ovarian să revină la controale periodice astfel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - în primii 2 ani, la fiecare 2-4 luni - în anii 3-5, control la 3-6 luni - ulterior, anual. 	B
Argumentare	Depistarea precoce a recidivei crește șansele de vindecare. Odată cu trecerea timpului, riscul de recidivă scade. ^(1,2,3)	IIb
Standard	<p>La fiecare vizită, medicul trebuie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - să efectueze examinarea clinică a pacientei - să indice ecografia abdominală și pelvină endovaginală - să indice examenul CT/IRM torace/abdomen/pelvis sau PET-CT - să indice radiografia toracică (în cazul în care nu s-a efectuat CT toracic) - să indice dozarea CA125 sau dozarea altor markeri tumorali dacă aceștia au avut valori ridicate la monitorizarea inițială - să indice analize de laborator: HLG completă, teste de coagulare (TQ, INR, APTT, TS), transaminaze, bilirubină, creatinină, uree. 	B
Argumentare	Ecografia poate să evidențieze o recidivă locală sau o metastază hepatică. ⁽²⁾ Creșterea CA125, după normalizarea valorilor post-terapie inițială, semnifică recidivă. ^(4,5)	IIb

Opțiune	În funcție de simptomatologie, medicul poate să indice efectuarea unui examen CT, IRM sau PET-CT.	B
Argumentare	CT, IRM și PET-CT sunt utile mai ales în diagnosticarea metastazelor. ⁽⁶⁾	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să nu practice laparotomie second-look la pacientele la care chirurgia inițială s-a desfășurat în condiții optime, care au efectuat tratamentul chimioterapic fără întrerupere conform protocolului, și care de asemenea prezintă examenele imagistice (cel mai fidel examen imagistic fiind PET-CT) și markeri tumorali fără suspiciuni de recidivă.	B
Argumentare	Studiile clinice nu au arătat o îmbunătățire a supraviețuirii după second-look fără indicație. ⁽⁷⁻¹⁰⁾	IIa

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacientelor cu cancer de ovar, să își redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul cancerului ovarian medicul trebuie să colaboreze cu oncologul (chimioterapeut), radiologul și anatomopatologul.	E
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu cancer ovarian pre- sau posttratament către consiliere psihologică.	E
Standard	Se recomandă ca medicul ginecolog/chirurg generalist să dețină supraspecializare în oncologie pentru a trata chirurgical complet pacientele diagnosticate cu cancer de ovar	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer de ovar trebuie să aibă un laborator anatomo-patologic funcțional. Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: <ul style="list-style-type: none"> - examenul extemporaneu - examinarea la parafină a piesei tumorale și a ganglionilor - imunohistochimie. 	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există laborator de anatomie patologică, medicul trebuie să trimită piesele chirurgicale către un laborator anatomo-patologic, să obțină rezultatul și să informeze pacienta asupra acestuia.	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta către o unitate specializată.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43.
2. NCCN Guidelines Version 2.2018 Ovarian Cancer , MS 3- MS 4
3. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014, updated April 2, 2018,
4. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală: Registrul Național de Cancer, MSP, București. 2003.
5. Mary-Claire King, Joan H. Marks, Jessica B. Mandell, The New York Breast Cancer Study Group. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutation in *BRCA1* and *BRCA2* *Science* 24 Oct 2003; Vol. 302, Issue 5645, pp. 643-646 DOI: 10.1126/science.1088759
6. Woolderink, JM (Woolderink, J. M.); De Bock, GH (De Bock, G. H.); de Hullu, JA (de Hullu, J. A.); Hollema, H (Hollema, H.); Zweemer, RP (Zweemer, R. P.); Slangen, BFM (Slangen, B. F. M.); Gaarenstroom, KN (Gaarenstroom, K. N.); van Beurden, M (van Beurden, M.); van Doorn, HC (van Doorn, H. C.); Sijmons, RH (Sijmons, R. H.); Vasen, HFA (Vasen, H. F. A.); Mourits, MJE (Mourits, M. J. E.). Characteristics of Lynch syndrome associated ovarian cancer *GYNECOLOGIC ONCOLOGY* Volume: 150 Issue: 2 Pages: 324-330 DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.060

Evaluare și diagnostic

1. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Ovarian Cancer: Recommendation Statement. *Ann Fam Med* 2004;2:260-262. DOI: 10.1370/afm.200.
2. Paley, Pamela J. MD Ovarian cancer screening: are we making any progress? *Current Opinion in Oncology*: September 2001 - Volume 13 - Issue 5 - p 399-402.
3. Danijela Jelovac MD. Deborah K. Armstrong MD Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer *CA CANCER J CLIN* 2011;61:183-203
4. Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, Raffael LJ, Barbuto D, Narod S, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(4): 917-28.
5. Moller P, Borg A, Heimdal K, Apold J, Vallon-Christersson J, Hovrig E, et al. The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospective series. *Eur J Cancer* 2001; 37(8):1027-32.
6. John R. van Nagell Jr MD Paul D. DePriest MD Frederick R. Ueland MD Christopher P. DeSimone MD Amy L. Cooper MD J. Matt McDonald MD Edward J. Pavlik PhD Richard J. Kryscio PhD Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography Volume 109, Issue 9 1 May 2007 Pages 1887-1896 <https://doi.org/10.1002/cncr.22594>
7. Stuart Campbell, Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40: 245 – 254 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI:10.1002/uog.12281
8. Aslam, N, Banerjee, S, Carr, JV, et al. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96:75.
9. Aslam, N, Tailor, A, Lawton, F, Carr, J. Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG* 2000.
10. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003; 91:46-50.
11. Laban, M (Laban, M.); Metawee, H (Metawee, H.); Elyan, A (Elyan, A.); Kamal, M (Kamal, M.); Kamel, M (Kamel, M.); Mansour, G (Mansour, G.) Three-dimensional ultrasound and three-dimensional power Doppler in the assessment of ovarian tumors. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS*, DEC 2007, Volume: 99 Issue: 3, Pages: 201-205 DOI: 10.1016/j.ijgo.2007.03.027
12. Cooper, BC, Sood, AK, Davis, CS, et al. Preoperative CA 125 levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:59.
13. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up J. A. Ledermann¹, F. A. Raja¹, C. Fotopoulou², A. Gonzalez-Martin³,

- N. Colombo⁴ & C. Sessa⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* , 2013, *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt333
14. Gerner, O, Segal, S, Kopmar, A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:583.
 15. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141:303-311
 16. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288.
 17. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *B J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10):922-9.
 18. Tingulstad, S Haegen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *B J Obstet Gynaecol* 1996; 103(8):826-31.
 19. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA 125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses.
 20. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of asymptomatic adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:e244-257. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005; 105:35-41.
 21. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005; 105:35-41.
 22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epithelial ovarian cancer. Edinburgh: SIGN 2003. SIGN Publication no. 75. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/75/index.html>.
 23. Tserkezoglou, A, Kontou, S, Hadjieleftheriou, G, et al. Primary and metastatic ovarian cancer in patients with prior breast carcinoma. Pre-operative markers and treatment results. *Anticancer Res* 2006; 26:2339.
 24. Mary-Claire King, Joan H. Marks, Jessica B. Mandell, The New York Breast Cancer Study Group. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutation in *BRCA1* and *BRCA2* *Science* 24 Oct 2003; Vol. 302, Issue 5645, pp. 643-646 DOI: 10.1126/science.1088759
 25. Nancie Petrucelli, MS, Mary B Daly, MD, PhD, and Tuya Pal, MD. *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer Initial Posting: September 4, 1998; Last Update: December 15, 2016.
 26. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017
 27. Hughes-Davies, L, Huntsman, D, Ruas, M, et al. EMSY links the *BRCA2* pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell* 2003; 115:523.
 28. Kelly L. Bolton, PhD; Georgia Chenevix-Trench, PhD; Cindy Goh, BA; et al Association Between *BRCA1* and *BRCA2* Mutations and Survival in Women With Invasive Epithelial Ovarian Cancer *Journal of the American Medical Association*, January 25, 2012—Vol 307, No. 4 Pages: 382-390, DOI: 10.1001/jama.2012.20
 29. NCCN Guidelines Version 2.2018 Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer MS-5, MS-8
 30. Minig L, Padilla-Iserte P, Zerrero C. The Relevance of Gynecologic Oncologists to Provide High-Quality of Care to Women with Gynecological Cancer. *Front Oncol.* 2015; 5: 308. doi: 10.3389/fonc.2015.00308
 31. Ovarian Cancer Including Fallopian tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2018 Ovarian Cancer. MS-9, MS-10
 32. Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, et al. In: Chi DS, Berchuck A, Dizon DS, et al (eds). *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. 2017:611-705.

Conduita

1. Goff, BA, Matthews, BJ, Larson, EH, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109:2031.
2. Petignat, P, Vajda, D, Joris, F, Obrist, R. Surgical management of epithelial ovarian cancer at community hospitals: A population-based study. *J Surg Oncol* 2000; 75:19.

3. Munstedt, K, Georgi, R, Misselwitz, B, et al. Centralizing surgery for gynecologic oncology-A strategy assuring better quality treatment?. *Gynecol Oncol* 2003; 89:4.
4. Giede, KC, Kieser, K, Dodge, J, Rosen, B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005; 99:447.
5. Guidelines for referral to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. The Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2000; 78:S1.
6. Schrag, D, Earle, C, Xu, F, et al. Associations between hospital and surgeon procedure volumes and patient outcomes after ovarian cancer resection. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:163.
7. Earle, CC, Schrag, D, Neville, BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:172.
8. Engelen, MJ, Kos, HE, Willemse, PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106:589.
9. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995; 273:491.
10. Bristow, RE, Berek, JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. *Lancet* 2006; 367:1558.
11. Paulsen, T, Kjaerheim, K, Kaern, J, et al. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1:11.
12. Vernooij, F, Heintz, P, Witteveen, E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105:801.
13. Chan, JK, Kapp, DS, Shin, JY, et al. Influence of the Gynecologic Oncologist on the Survival of Ovarian Cancer Patients. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1342.
14. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8:viii7-viii12.
15. Collins R, Scrimgeour, A Yusuf R, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318 (18:1162-73).
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN 2002. SIGN Publication no. 62. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html>.
17. Seria Ghiduri Clinice pentru Obstetrică și Ginecologie. Ghidul 02/Revizia 0: Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie. 2007; 5 - 6. <http://www.ghiduriclinice.ro/documents/gynecology/GHID%2002%20Profilaxia%20cu%20antibiotice%20in%20Obstetrica-ginecologie.pdf>.
18. Young, RC, Decker, DG, Wharton, JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250:3072.
19. Boente, MP, Chi, DS, Hoskins, WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25:326.
20. Teramukai, S, Ochiai, K, Tada, H, Fukushima, M. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol* 2007; 25:3302.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. V.1.2008. Available from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
22. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2005: 919-922.
23. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):988-94. Epub 2006 Feb 6.
24. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cystic rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357:176-182.
25. Ramirez PT; Slomovitz BM; McQuinn L; Levenback C; Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec; 103(3): 888-90. Epub 2006 Jun 27.
26. Ayhan A; Gultekin M; Taskiran C; Salman MC; Celik NY; Yuce K; Usubutun A; Kucukali T. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? *Obstet Gynecol*. 2005 Apr; 105(4): 719-24.
27. Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival measured with the log(relative risk) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(4): 711-20.

28. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16(5): 349-56.
29. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 352: 2489-2497.
30. Chi, DS, Franklin, CC, Levine, DA, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004; 94:650.
31. Aletti, GD, Dowdy, SC, Gostout, BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advancedstage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:77.
32. Eisenhauer, EL, Abu-Rustum, NR, Sonoda, Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC - IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1083.
33. Ovarian Cancer Including Fallopian tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2018 Ovarian Cancer
34. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004; 39:424-429
35. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(9):1030-5.
36. Leiserowitz, GS, Xing, G, Cress, R, et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006; 101:315.
37. Schmeler, KM, Mayo-Smith, WW, Peipert, JF, et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1098.
38. Smith, LH, Dalrymple, JL, Leiserowitz, GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1504.
39. Wang, PH, Chao, HT, Yuan, CC, et al. Ovarian tumors complicating pregnancy. Emergency and elective surgery. *J Reprod Med* 1999; 44:279.
40. Lee, GS, Hur, SY, Shin, JC, et al. Elective vs. conservative management of ovarian tumors in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:250.
41. Leiserowitz, GS. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:463.
42. Bakri, YN, Ezzat, A, Akhtar, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90:87.
43. Buller, RE, Darrow, V, Manetta, A, et al. Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:887.
44. Horbelt, D, Delmore, J, Meisel, R, et al. Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:662.
45. El-Shawarby SA, Henderson AF, Mossa MA. Ovarian cysts during pregnancy: dilemmas in diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol*. 2005 Oct; 25(7):669-75.
46. Schmeler, KM, Mayo-Smith, WW, Peipert, JF, et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1098.
47. Bakri, YN, Ezzat, A, Akhtar, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90:87.
48. Machado, F, Vegas, C, Leon, J, et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol* 2007; 105:446.
49. Leslie, KK, Koil, C, Rayburn, WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:627.
50. Ebert, U, Löffler, H, Kirch, W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207.
51. Nicholson, HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75:307.
52. Doll, DC, Ringenberg, QS, Yarbrow, JW. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 1988; 148:2058.
53. Mendez, LE, Mueller, A, Salom, E, Gonzalez-Quintero, VH. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1200.
54. Sood, AK, Shahin, MS, Sorosky, JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83:599.
55. Henderson, CE, Elia, G, Garfinkel, D, et al. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993; 49:92.
56. Raffles, A, Williams, J, Costeloe, K, Clark, P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1099.

57. Picone, O, Lhomme, C, Tournaire, M, et al. Preservation of pregnancy in a patient with a stage IIIB ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 94:600.
58. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776.
59. Egan, PC, Costanza, ME, Dodion, P, et al. Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1387.
60. Jong, P, Sturgeon, J, Jamieson, CG. Benefit of palliative surgery for bowel obstruction in advanced ovarian cancer. *Can J Surg* 1995; 38:454.
61. Gungor, M, Ortac, F, Arvas, M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:74.
62. Berek, JS, Bertelsen, K, du Bois, A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 1:87.
63. Benedetti Panici, P, De Vivo, A, Bellati, F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1136.
64. Munkarah, AR, Coleman, RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:273.
65. Onda, T, Yoshikawa, H, Yasugi, T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92:1026.
66. Salani, R, Santillan, A, Zahurak, ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007; 109:685.
67. Chi, DS, McCaughy, K, Diaz, JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106:1933.
68. Tebes, SJ, Sayer, RA, Palmer, JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:482.
69. Santillan, A, Karam, AK, Li, AJ, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104:686.
70. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patient using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:846-851
71. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol* 2014; 27:1002-1013
72. Mary-Claire King, Joan H. Marks, Jessica B. Mandell, The New York Breast Cancer Study Group. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 24 Oct 2003; Vol. 302, Issue 5645, pp. 643-646 DOI: 10.1126/science.108875

Urmărire și monitorizare

1. Ovarian Cancer Including Fallopian tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2018 Ovarian Cancer, OV 5
2. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81(1):63-6.
3. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994; 70(2):363-70.
4. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a north Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7(4):361-4.
5. Van der Berg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1990; 1(4):301-2.
6. Low RN, Saleh F, Song SY, Shifan TA, Barone RM, Lacey CG, Goldfarb PM. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA125 level and physical examination - a longitudinal study. *Radiology* 1999; 211(2):519-28.
7. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC, Keeney GL, Suman VJ, Hillman DW, Podratz KC. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003; 91:563-568.
8. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Poth T, Resnick B, Nieberg RK. Second-look laparotomy in stage III epithelial ovarian cancer: clinical variables associated with disease status. *Obstet Gynecol* 1984; 64:207-212.
9. Bolis G, Villa A, Guarnerio P, Ferraris C, Gavoni N, Giardina G, et al. Survival of women with advanced ovarian cancer and complete pathologic response at second-look laparotomy. *Cancer* 1996; 77:128-131.

10. Friedman JB, Weiss NS. Second thoughts about second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:1079-1082.

Anexe

1. Timmerman D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839.
2. NCCN Guidelines Version 2.2018 Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer ST-1, ST-2
3. Modificată după Berek JS, Epithelial Ovarian Cancer in Practical Gynecologic Oncology, 4th Edition. Berek JS, Hacker NF (eds), 2005; pag. 458.

10 ANEXE

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Anexa 3. Algoritmul ecografic IOTA (2008)

Anexa 4. Stadializarea FIGO a cancerului ovarian/tubar/peritoneal primar (2017)

Anexa 5. Variabile prognostice în cancerul epitelial ovarian precoce

Anexa 6. Clasificarea histologică a tumorilor ovariene (OMS - 2014)

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, București	Prof. Dr. Răzvan Socolov, Iași
Prof. Dr. Daniel Mureșan, Cluj-Napoca	Prof. Dr. Florin Stamatian, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Nicolae Suci, București	Prof. Dr. Anca Stănescu, București
Prof. Dr. Gabriel Bănceanu, București	Prof. Dr. Vlad Tica, Constanța
Prof. Dr. Elvira Bratilă, București	Conf. Dr. Costin Berceanu, Craiova
Prof. Dr. Ștefan Buțureanu, Iași	Conf. Dr. Elena Bernad, Timișoara
Prof. Dr. Crîngu Ionescu, București	Conf. Dr. Iuliana Ceaușu, București
Prof. Dr. Claudiu Mărginean, Târgu Mureș	Conf. Dr. Radu Chicea, Sibiu
Prof. Dr. Claudia Mehedințu, București	Conf. Dr. Alexandru Filipescu, București
Prof. Dr. Dan Mihu, Cluj-Napoca	Conf. Dr. Gheorghe Furău, Arad
Prof. Dr. Marius Moga, Brașov	Conf. Dr. Dominic Iliescu, Craiova
Prof. Dr. Mircea Onofriescu, Iași	Conf. Dr. Laurentiu Pirtea, Timișoara
Prof. Dr. Gheorghe Peltecu, București	Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Craiova
Prof. Dr. Lucian Pușcașiu, Târgu-Mureș	ȘL Dr. Șerban Nastasia, București
Prof. Dr. Liana Pleș, București	Dr. Marius Calomfirescu, București
Prof. Dr. Manuela Russu, București	Asist. Univ. Dr. Mihaela Boț, București
Prof. Dr. Demetra Socolov, Iași	Dr. Alina Marin, București

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța Standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu

Anexa 3. Algoritmul ecografic IOTA (2008) ⁽¹⁾

Sistemul de clasificare preoperatorie al tumorilor anexiale, care constă din 5 caracteristici comune tumorilor benigne (caracteristici B) și 5 caracteristici comune tumorilor maligne (caracteristici M), este util în diagnosticarea pacientelor diagnosticate cu cel puțin o formațiune anexială persistentă (ovariană, paraovariană și tubară) ce necesită intervenție chirurgicală.

Caracteristici B:	Caracteristici M:
B1 - tumoră uniloculară	M1 - tumoră solidă, neregulată
B2 - prezența unor componente solide cu diametrul maxim <7 mm	M2 - prezența ascitei
B3 - prezența conurilor de umbră	M3 - cel puțin 4 structuri papilare
B4 - tumori multiloculare cu diametrul maxim <100 mm	M4 - tumoră solidă, multiloculară, neregulată, cu diametrul maxim ≥100 mm
B5 - lipsa fluxului sanguin la interogare Doppler	M5 - flux sanguin bine reprezentat la interogare Doppler

Formațiunea poate fi:

- Benignă - se aplică doar caracteristici B;
- Malignă - se aplică doar caracteristici M;
- Neconcludente - nu se aplică nici una dintre caracteristici sau se aplică ambele tipuri de caracteristici.

Anexa 4. Stadializarea FIGO a cancerului ovarian/tubar/peritoneal primar (2017) ⁽²⁾

Stadiu I	Tumora limitată la ovare sau trompe (un ovar sau ambele ovare)			
	Stadiu IA	Tumora limitată la un ovar/trompă. Fără celule maligne în ascită, în lavajul peritoneal. Capsula tumorală intactă, fără vegetații externe.		
	Stadiu IB	Tumora limitată la ambele ovare/trompe. Fără celule maligne în ascită sau în lavajul peritoneal. Capsula intactă, fără vegetații externe.		
	Stadiul IC	Tumora în stadiul IA sau IB, care cuprinde:		
		IC1	Capsulă tumorală ruptă intraoperator	
IC2		Capsulă tumorală ruptă preoperator sau prezența vegetațiilor externe		
IC3	Celule maligne prezente în lichidul de ascită sau în lavajul peritoneal			
Stadiu II	Tumora afectând unul sau ambele ovare/trompe cu extensie pelvină sau tumoră peritoneală primară			
	Stadiu IIA	Extensie și/sau metastaze uterine și/sau tubare și/sau ovariene		
	Stadiu II B	Extensie și/sau metastaze la alte țesuturi pelvine		
Stadiu III	Tumora afectează unul sau ambele ovare/trompe sau tumora peritoneală primară, cu metastaze microscopice peritoneale în afara pelvisului și/sau metastaze ganglionare retroperitoneale (pelvine și/sau para-aortice)			
	Stadiu IIIA	Metastaze ganglionare retroperitoneale și/sau metastaze microscopice în afara pelvisului		
		IIIA1	Numai ganglioni retroperitoneali pozitivi	
			IIIA1(i)	Metastaze ≤ 10 mm
			IIIA1(ii)	Metastaze >10 mm
	IIA2	Metastaze microscopice peritoneale extrapelvine ± ganglioni retroperitoneali pozitivi		
	Stadiu IIIB	Metastaze peritoneale macroscopice extrapelvine ≤ 2 cm ± ganglioni retroperitoneali pozitivi. Include extensia la capsula hepatică/splenică		
Stadiu IIIC	Metastaze peritoneale macroscopice extrapelvine > 2 cm ± ganglioni retroperitoneali pozitivi. Include extensia la capsula hepatică/splenică			
Stadiu IV	Tumora afectează unul sau ambele ovare/trompe, cu metastaze la distanță, cuprinde pleurezie prezentă, cu citologie pozitivă, metastaze la nivelul organelor extraabdominale (inclusiv ganglioni limfatici inghinali și ganglioni limfatici extrabdominali), invazie în peretele intestinal			
	Stadiu IVA	Pleurezie prezentă, cu citologie pozitivă		
	Stadiu IVB	Metastaze parenchimoase hepatice/splenice, metastaze la nivelul organelor extraabdominale (inclusiv ganglioni limfatici inghinali și ganglioni limfatici extrabdominali), invazie în peretele intestinal.		

Anexa 5. Variabile prognostice în cancerul epitelial ovarian precoce ⁽¹⁾

Risc scăzut	Risc crescut
Grad HP scăzut	Grad HP crescut
Tip HP altul decât cu celulă clară	Tip HP cu celulă clară
Capsulă intactă	Excrescențe capsulare
Ascita absentă	Ascita prezentă
Citologie peritoneală negativă	Citologie peritoneală pozitivă
Capsula intactă sau ruptă intraoperator	Ruptură capsulară preoperatorie
Fără aderențe dense	Aderențe dense
Tumora diploidă	Tumora aneuploidă

Anexa 6. Clasificarea histologică a tumorilor ovariene (OMS- 2014) ⁽³⁾

Tumori epiteliale

Tumori seroase	Benign	Chistadenom seros Adenofibrom seros Papilom de suprafață seros
	Borderline	Tumori borderline seroase/ tumori seroase cu proliferare atipică
	Carcinom in-situ/ Neoplazie intraepitelială grad III	Variante micropapilare Carcinom seros de grad scăzut non-invaziv
	Malign	Tumoră seroasă de grad scăzut Tumoră seroasă de grad înalt
Tumori mucinoase	Benign	Chistadenom mucinos Adenofibrom mucinos
	Borderline	Tumori borderline mucinoase/ Tumori mucinoase cu proliferare atipică
	Malign	Carcinom mucinos
Tumori endometrioid	Benign	Chistadenom endometrioid Adenofibrom endometrioid Chist endometrioic
	Borderline	Tumori borderline endometrioid/ tumori endometrioid cu proliferare atipică
	Malign	Carcinom endometrioid
Tumori cu celule clare	Benign	Adenofibrom cu celule clare Chistadenom cu celule clare
	Borderline	Tumori borderline cu celule clare/ tumori cu celule clare cu proliferare atipică
	Malign	Carcinom cu celule clare
Tumori Brenner (tumoră cu celule de tranziție)	Benign	Tumora Brenner
	Borderline	Tumori borderline Brenner/ tumori Brenner cu proliferare atipică
	Malign	Tumora Brenner malignă
Tumori sero-mucinoase	Benign	Chistadenom sero-mucinos Adenofibrom sero-mucinos
	Borderline	Tumoră borderline sero-mucinoasă/ tumoră sero-mucinoasă cu proliferare atipică
	Malign	Carcinom sero-mucinos
Tumori mezenchimale	Malign	Sarcom endometrioid stromal de grad scăzut Sarcom endometrioid stromal de grad înalt
Tumori mixte epiteliale și mezenchimale	Malign	Adenosarcom
Carcinom nediferențiat	Malign	Carcinosarcom

Tumori non-epiteliale

A. Tumori ale stromei și ale cordoanelor sexuale		
Tumori cu celule stromale	Benign	Tecom Tecom luteinizant asociat cu peritonită sclerogenă Fibrom Fibrom celular Tumora stromală microchistică Tumora stromală sclerogenă Fibrotecom Tumora stromală cu celule în "inel cu pecete" Tumora cu celule Leyding Tumora cu celule steroide
	Malign	Fibrosarcom Tumora malignă cu celule steroide
Tumori cu celule Sertoli și Leydig (androblastoame)	Benign	Tumora de granuloasă de tip juvenil Tumora cu celule Sertoli Tumora a cordoanelor sexuale tubulară
	Malign	Tumora de granuloasă de tip adult
Tumori mixte cu celule stromale și ale cordoanelor sexuale	Benign	Tumora bine diferențiată
	Borderline	Tumora cu celule stromale - cordoane sexuale, NOS Tumora reniformă - cu elemente heterogene Tumora cu diferențiere intermediară - cu elemente heterogene
	Malign	Tumora slab diferențiată (sarcomatoid)
B. Tumori cu celule germinale		
Benign	Teratom matur	
Malign	Disgerminom Tumora de sinus endodermic Carcinom embrionar Coriocarcinom non-gestational Teratom imatur Tumora mixtă cu celule germinale	
C. Teratoame monodermale și tumori de tip somatic din chistul dermoid		
Struma ovarii	Benign	
Struma ovarii	Malign	

Carcinoid	Borderline	Struma carcinoid
	Malign	Carcinoid mucinos
Neuro-ectodermale		
Tumori sebacee	Benign	Adenom sebaceu
	Malign	Carcinom sebaceu
Carcinom cu celule scuamoase	Malign	
D. Tumori cu celule germinale, ale cordoanelor sexuale și stromale		
Borderline		Gonadoblastom Tumoră mixtă cu celulele germinale+ ale cordoanelor sexuale+ stromale
E. Diverse tumori		
Benign		Adenom de rete ovarii
Borderline		Tumoră Wolffeniene Paraganglioma Neoplasm solid pseudopapilar
Malign		Adenocarcinom de rete ovarii Carcinom cu celule mici, tip hiperclacemic Carcinom cu celule mici, tip pulmonar Tumoră Wilms
F. Tumori mezoteliale		
Benign		Tumoră adenomatoidă
Malign	Mezoteliom	
G. Tumori ale țesuturilor moi		
Benign	Mixom	
H. Leziuni tumor-like		
Benign	Chist folicular Chist de corp luteal Hiperreacție luteală Chist mare solitar folicular luteinizat Hipertecoză stromală ovariană Fibromatoză Edem masiv Hiperplazia celulelor Leyding Altele	

I. Tumori limfoide si mioide	
Malign	Limfom Plasmocitom Neoplazie mieloidă