UNIVERSITATEA DE VEST „VASILE GOLDIŞ” DIN ARAD

FACULTATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE ŞI MEDICINĂ DENTARĂ

SPECIALIZAREA RADIOLOGIE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator ştiinţific:

Prof. Univ. Dr. CIOBANU GHEORGHE

Doctorand:

Furău Cristian George

Arad

2014

UNIVERSITATEA DE VEST „VASILE GOLDIŞ” DIN ARAD

FACULTATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE ŞI MEDICINĂ DENTARĂ

SPECIALIZAREA RADIOLOGIE

TEZĂ DE DOCTORAT

DIAGNOSTICUL PRECOCE AL TUMORILOR OVARIENE ASOCIATE SARCINII ŞI MANAGEMENTUL ACESTORA

Coordonator ştiinţific:

Prof. Univ. Dr. CIOBANU GHEORGHE

Doctorand:

Furău Cristian George

Arad

2014

Familiei mele

pentru înţelegerea şi sprijinul acordat

şi

mentorului meu,

Prof. Egon Diczfalusy,

pentru încrederea şi perspectiva oferită

Motto:

*„Cunoştinţa omenirii va fi imperfectă, dar este indefinit perfectibilă.” (**Gunter Blobel**).*

Într-adevăr ceea ce Ştiinţa face „este indefinit perfectarea cunoştinţelor omeninii.”
*(**Egon Diczfalusy**).*

„Creaţia minţii noastre trebuie să fie o binecuvântare şi nu un blestem pentru omenire”

*(**Albert Einstein**)*

*„Artistul se pictează întotdeauna pe sine” (**Leonardo da Vinci**),*

Iar „Dovezile ştiinţifice solide reflectă prin extensie sistemul de valori al cercetătorului”
*(**Egon Diczfalusy**)*

Cuprinsul tezei de doctorat

imagistic al patologiei ovariene asociate sarcinii

2. **Consimţământul informat de participare în studiul diagnosticului precoce imagistic al patologiei ovariene asociate sarcinii**
3. **Index tabeluri utilizate**
4. **Index figuri utilizate**
5. **Index imagini utilizate**
6. **Index diagrame utilizate**
7. **Articole ştiinţifice publicate din teză (reprint)**

i. Furău Cristian George, Ciobanu Gheorghe, Furău Gheorghe, Daşcău Voicu, Onel Cristina, Tataru Ana Liana, Stănescu Casiana*: Pathology Surgically Removed in Pregnancy. A Ten Years Retrospective Analysis Based in Histopathological Diagnosis.*

ii. Cristian Furău, Gheorghe Furău, Voicu Daşcău: *The Influence Of 21st Century Society In Choosing The Modality Of Delivery- A Retrospective Study Over Deliveries Assisted In The "Dr. Salvator Vuia" Clinical Hospital For Obstetrics- Gynecology Of Arad Between 1984-2011*

iii. Cristian Furau; Gheorghe Furau; Voicu Dascau; Gheorghe Ciobanu; Cristina Onel; Casiana Stanescu*: Improvements in Cesarean Section Techniques: Arad's Obstetrics Department Experience in Adapting the Vejnovic Cesarean Section Technique*

iv. Furau Cristian, Ciobanu Gheorghe, Craina Marius, Furau Gheorghe*: Management of adnexal mass during cesarean section- advantages of exteriorizing the uterus technique seen in a twelve year retrospective study*

v. Gheorghe Furau; Voicu Dascau; Cristian Furau; Lucian Paiusan; Adriana Radu; Casiana Stanescu*: Gynecological Cancer Age Groups at the "Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynecology Hospital during the 2000-2009 Period*

8. **Distincţii şi premii obţinute în urma diseminării rezultatelor originale**

INTRODUCERE

Patologia tumorală este unul dintre domeniile prioritare de cercetare medicală în prezent. Tumorile ovariene benigne reprezintă cea mai frecventă patologie care necesită tratament chirurgical la femeile aflate în timpul perioadei fertile. Incidenţa acestei afecţiuni este şi mai mare dacă se iau în considerare pacientele ce se prezintă la medicul ginecolog pentru chisturi funcţionale cu rezoluţie spontană şi chisturi ovariene persistente, pentru majoritatea acestora nefiind necesar tratament chirugical. În ceea ce priveşte tumorile ovariene asociate sarcinii, literatura oferă valori ale incidenţei între 1:81 şi 1:2500 cazuri, diferenţele atât de mari raportate de autori datorându-se şi faptului că cea mai mare parte a acestor chisturi ovariene care se pot diagnostica în primul trimestru de sarcină regresează spontan sau nu vor genera acuze majore şi vor reprezenta descoperiri incidentale în timpul operaţiei cezariene (*Munteanu,2006).* Doar un procent mic dintre acestea vor genera o simptomatologie clinică, în schimb prin apariţia complicaţiile lor (torsiune, hemoragie, compresiune şi ruptură) sau malignizare, viaţa mamei poate fi pusă în pericol, ceea ce constituie un argument în plus pentru această lucrare.

Dezvoltarea radio-imagisticii şi în special a ecografiei a reprezentat un pas crucial în diagnosticul antenatal al patologiei şi complicaţiilor fetale şi materne, care pot perturba dezideratul obstetricii contemporane: o mamă fericită şi sănătoasă, un nou-născut normal, o familie împlinită, o societate echilibrată. Tehnicile de diagnostic ultrasonografic şi depistarea precoce a chistelor ovariene în timpul primului trimestru de sarcină au făcut posibilă dezvoltarea unui management care să includă şi tehnici chirurgicale capabile să trateze patologia ovariană şi în acelaşi timp să permită continuarea sarcinii. Progresul şi dezvoltarea chirurgiei minim invazive, şi mai ales evoluţia tehnicii laparoscopice a permis abordul acestei patologii cu rezultate foarte bune atât pentru mamă, cât şi pentru făt.

Teza îşi propune ca scop: să documenteze situaţia reală a patologiei ovariene asociate sarcinii în Judeţul Arad şi să analizeze oportunitatea instituirii unui program de screening al acestei patologii; să evalueze rolul jucat de tehnica operatorie clasică şi laparoscopică în timpul sarcinii, să probeze influenţa modalităţii de terminare a naşterii şi a tehnicii operaţiei cezariene în diagnosticul şi managementul patologiei anexiale asociate, şi în final, dezideratul lucrării este redactarea unei scheme de management a patologiei ovariene asociate sarcinii destinată uzului practic al medicilor obstetricieni.

Lucrarea cuprinde în structura sa capitole referitoare la: aspectele teoretice cunoscute despre patologia ovariană în general, şi în special în sarcină, rolul imagisticii în monitorizarea sarcinii şi diagnosticul precoce al maselor anexiale asociate sarcinii; iar cercetarea personală analizează retrospectiv datele legate de incidenţa, diagnosticul, complicaţiile şi managementul patologiei ovariene în sarcină, pentru a dezvolta apoi un studiu imagistic prospectiv pe un număr semnificativ de paciente în vederea aprecierii fezabilităţii instituirii unui program de screening pentru patologia ovariană în sarcină. Studiul personal se concretizează prin propunerea şi documentarea unei scheme clinice de management a patologiei ovariene asociate sarcinii, bazată pe diagnosticul imagistic precoce, monitorizarea activă pe perioada sarcinii şi mai ales, în lipsa complicaţiilor, pe soluţionarea terapeutică în timpul operaţiei cezariene, a cărei tehnică inovativă este prezentată în lucrare. Cazurile complexe şi mai ales suspiciunile de neoplasm ovarian asociat sarcinii necesită o echipă specializată pluridisciplinară, iar aspectele psihologice ridicate de patologie trebuiesc analizate uneori împreună cu un psiholog, fiind utilă o consiliere individualizată nevoilor de cuplu.

Originalitatea şi contribuţiile aduse la progresul ştiinţific sunt reliefate în întreaga lucrare şi sintetizează rezultatele muncii de cercetare depuse. Studiile realizate şi aplicarea de tehnici chirurgicale inovative şi revoluţionare, elaborarea schemei clinice de management a patologiei ovariene în sarcină sunt doar câteva dintre realizări, toate acestea oferind răspunsuri la problematica generată de teză, dar în acelaşi timp putând fi folosite pentru elaborarea şi fundamentarea unor noi lucrări în domeniu.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAŞTERII

Capitolul abordează sintetic prin cele patru subcapitole datele pertinente din literatură referitoare la tema studiată. Subcapitolul intitulat „I*nterrelaţii anatomo-funcţionale ale aparatului genital feminin*” prezintă noţiunile teoretice de embriologie, de anatomie şi cele ale funcţionării axului hipotalamo-hipofizo-ovarian şi subliniază importanţa cunoaşterii acestora în vederea înţelegerii dezvoltării fiziologice a ovarelor şi pentru a putea sesiza eventualele transformări fiziopatologice.

Subcapitolul intitulat „*Fiziopatologia şi anatomia patologică a tumorilor ovariene*” urmăreşte epidemiologia tumorilor ovariene şi oferă o clasificare de ultimă oră a acestora elaborată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, ulterior aplicată în elaborarea studiilor. Tot în acest subcapitol, se prezintă sintetic caracteristicile anatomopatologice şi fiziopatologice ale principalelor tipuri tumorale ovariene, pentru ca în următorul, intitulat „*Particularităţile managementului tumorilor ovariene în sarcină*” să fie prezentate particularităţile stabilirii diagnosticului, rolul markerilor tumorali în general şi aplicabilitatea acestora în sarcină, şi opţiunile de management propuse în literatura de specialitate.

Ultimul subcapitol, „*Imagistica tumorilor ovariene*”, abordează metodele de investigare radiologică a tumorilor ovariene în sarcină, din datele teoretice expuse rezultând cu claritate importanţa ultrasonografiei şi posibilitatea aplicării ei în sarcină. Nu sunt de neglijat,aspectele legate de siguranţa imagisticii în sarcină şi eventualele efecte secundare, dar nici aspectele medico-legale şi necesitatea întocmirii unor ghiduri clinice care să protejeze corpul medical în faţa tot mai deselor acuzaţii de malpraxis. Imaginile folosite completează datele prezentate.

II. CONTRIBUŢII PERSONALE

1. IPOTEZE DE LUCRU

1. 1. Motivaţia şi obiectivele cercetării

Patologia tumorală ovariană a surescitat interesul multor cercetători, dar această teză este printre foarte puţinele care abordează acest tip de patologie în contextul sarcinii. Subiectul este generator de controverse în obstetrică- managementul tumorilor ovariene în sarcină şi încearcă să studieze un deziderat al practicii medicale curente- diagnosticul clinic precoce radioimagistic.

Acest subiect a reprezentat un punct major de interes pentru mine, primele studii în acest domeniu efectuându-le cu ocazia prezentării tezei de licenţă (2008), motivat fiind de o serie de cazuri clinice consecutive cu patologie ovariană tratată chirurgical în sarcină. Concluziile primelor studii au fost necesitatea unui abord pluriangular şi pluridisciplinar al patologiei în contextul unui diagnostic clinic stabilit precoce.

Am definit o serie de obiective specifice pentru atingerea scopului lucrării pe care le-am grupat în două etape.

În prima etapă, printr-o amplă documentare retrospectivă, am conturat şi amplasat patologia ovariană asociată sarcinii în contextul patologiei ovariene tratate în maternitatea arădeană, urmărind următoarele obiective specifice de etapă:

- Cuantificarea patologiei ovariene tratate chirurgical în maternitatea arădeană;
- Studierea cancerului ovarian şi în special a cazurilor apărute la vârste reproductive, în corelaţie cu sarcina;
- Cuantificarea patologiei ovariene asociate sarcinii tratată chirugical şi a tipurilor histopatologice descoperite;
- Aprecierea posibilităţii de malignizare a tumorilor ovariene asociate sarcinii;
- Analiza asocierilor particulare între patologia ovariană şi o serie de factori socio-economici, personali fiziologici şi patologici ai pacientelor;
- Studierea influenţei jucate de modalitatea de naştere în diagnosticul incidental şi managementul tumorilor ovariene asociate sarcinii;
- Evidenţierea diferenţelor de management în funcţie de tehnica operatorie folosită;
- Studierea influenţei patologiei ovariene asociate sarcinii asupra naşterii premature;
- Studierea diferenţelor între nou-născuţii proveniţi din mame cu patologie ovariană asociată sarcinii şi populaţia generală.

În cea de a doua etapă, obiectivele specifice urmărite prin studiul prospectiv imaginat au fost reprezentate de:

- Aprecierea incidenţei reale a patologiei ovariene asociate sarcinii prin folosirea ultrasonografiei în primul trimestru pentru evaluarea ovarelor şi a sarcinii pacientelor;
- Studierea diferenţelor obţinute din folosirea examinării ecografice transvaginale şi transabdominale în diagnosticul patologiei ovariene în sarcină;
- Analiza influenţei jucată de antecedentele heredo-colaterale, personale, fiziologice şi patologice, înălţime, greutate, modalitatea de obţinere a sarcinii şi evoluţia acesteia în managementul patologiei ovariene asociate sarcinii;
- Studierea managementului acestor paciente bazat pe rezultatele studiilor efectuate anterior;
- Compararea metodelor de tratament aplicat pacientelor cu tumori ovariene asociate sarcinii în trimestrul I şi II, dar şi la naştere; accentul punându-se pe alegerea tipului de intervenţie chirurgicală: clasică sau laparoscopică;

- Elaborarea şi testatea unei scheme de management a cazurilor cu patologie ovariană asociată sarcinii;
- Aprecierea utilităţii unui program de screening pentru această patologie;

1. 2. Premize şi ipoteze de lucru

Relevanţa temei studiate şi modalitatea în care teza a fost elaborată reflectă procesul analitic ce a stat la baza ei şi intensa munca de cercetare pe care am depus-o. Teza răspunde în primul rând întrebărilor teoretice: ce sunt tumorile ovariene şi cum pot ele apărea?, cum se manifestă?, ce variante anatomo-patologice prezintă?, care sunt cele mai frecvente tipuri de cancer de ovar şi ce particularităţi au?, cum poate fi diagnosticată şi în final tratată patologia ovariană în general şi particular în sarcină?, etc; pentru ca în continuare să analizeze premizele şi ipotezele specifice şi particulare întâlnite în practica clinică arădeană şi euro-regională, integrând de asemenea şi contextul socio-economic, condiţiile medicale preexistente sau asociate, datelor clinice obţinute.

Diagnosticarea tumorilor ovariene a devenit mult mai facilă odată cu progresul radio-imagisticii, un serviciu de ultrasonografie de calitate fiind absolut necesar atât pentru monitorizarea sarcinii, cât şi pentru evaluarea unei mase pelvine, ecografia reprezentând metoda de elecţie în imagistica patologiei pelvine. Dezvoltarea transducerului endovaginal a reprezentat un progres important evitând disconfortul cauzat de necesitatea unei vezici urinare pline pentru evaluarea ovarelor şi oferind o rezoluţie şi o calitate a imaginii net superioară celei oferite de transducerul transabdominal. *(Komodiki, 2006)*

Premiza principală care a dus la dezvoltarea acestei teze este că patologia ovariană benignă este cea mai frecventă patologie care să necesite sancţiune chirurgicală la femeia de vârstă fertilă, constituind astfel o problemă de sănătate publică şi generând interes din partea societăţilor şi companiilor de asigurări de sănătate.

Literatura de specialitate consultată descrie în multiple situaţii patologia ovariană asociată pe baza complicaţiilor pe care aceasta le poate genera (torsiune, ruptură, hemoragie, compresiune) sau doar pe baza descoperirii accidentale în cursul intervenţiilor chirurgicale pentru alte patologii. Ţinând cont că patologia ovariană se complică relativ rar, am decis că o premiză importantă pentru redactarea lucrării este analiza patologiei ovariene diagnosticate incidental şi pe baza complicaţiilor. Ipotezele de lucru care vin să studieze această premiză sunt: *Modalitatea de terminare a naşterii va influenţa numărul de cazuri diagnosticate*

incidental; Complicaţiile patologiei ovariene asociate sarcinii sunt rare, dar pot pune în pericol viaţa mamei şi a fătului.

Ţinând cont că în clinica noastră exteriorizarea uterului în timpul cezarienei are o tradiţie îndelungată, premiza este uşor sesizabilă şi o nouă ipoteză de lucru se reliefează: *Tehnica operaţiei cezariene influenţează descoperirea incidentală a patologiei ovariene la naştere.* Prin studierea comparativă a patologiei ovariene descoperite în timpul cezarienei între Spitalul Clinic de Obstetrică- Ginecologie „Dr. Salvator Vuia" din Arad şi Clinica Bega Timişoara s-a încercat oferirea unui răspuns bine documentat.

O premiză importantă o reprezintă datele insuficiente despre managementul patologiei ovariene asociate sarcinii constituie. Care dintre metodele de tratament posibile în afara sarcinii pot fi aplicate fără risc major pentru făt în sarcină? Tratament conservator sau intervenţie chirurgicală? Ipotezele rezultate au fost: *Managementul conservator trebuie tentat înaintea celui chirurgical* şi *Chirurgia minim invazivă este preferabilă celei clasice.* Ambele atitudini terapeutice îşi au argumentele pro şi contra, ele necesitând o analiză atentă, motiv pentru care s-au studiat cazurile tratate chirurgical şi s-au analizat diferenţele între abordul clasic şi cel laparoscopic în vederea folosirii rezultatelor pentru studiul prospectiv anterior amintit.

Fenomenul de ageing, una dintre cele mai actuale probleme de sănătate publică ale Europei în perioada următoare şi creşterea vârstei materne la naşterea primului copil reprezintă o consecinţă a acestui fenomen, dar şi altă premiză a tezei. Ipoteza rezultată este că: *tratamentele necesare tehnicilor de reproducere umană asistată, corelate cu vârsta maternă înaintată cresc incidenţa patologiei ovariene asociată sarcinii*.

Medicina secolului XXI este în definitiv una bazată pe dovezi, pe protocoale şi pe ghiduri- premiză de care munca de cercetare trebuie să ţină cont. Ipoteza *posibilităţii de standardizare a îngrijirilor medicale pentru patologia ovariană asociată sarcinii*, s-a materializat la finalul tezei printr-o schemă clinică de management care cuprinde un formular de înscriere a datelor anamnestice relevante, o propunere pentru monitorizarea ultrasonografică şi diagnosticul precoce, dar şi aplicarea concretă a mijloacelor terapeutice posibile în sarcină şi la terminarea acesteia, cu studierea atentă consecutivă a produsului de concepţie.

PREZENTAREA SINTETICĂ A STUDIILOR EFECTUATE, A PRINCIPALELOR REZULTATE OBŢINUTE, A DISCUŢIILOR ŞI CONCLUZIILOR DE ETAPĂ

Datele folosite în elaborarea studiilor au fost colectate din foile de observaţie ale pacientelor internate în maternitatea arădeană, registrele şi protocoalele anatomo-patologice, operatorii şi de naştere specifice, dar şi din fişa de studiu clinic pe care am folosit-o pentru studiul prospectiv. Pentru prelucrarea datelor în vederea analizei statistice s-a utilizat *Microsoft Excel 2007*. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul *GraphPad Software* şi *Epi Info 7*.

În continuare sunt prezentate într-o manieră sintetică studiile efectuate. Am considerat utilă păstrarea numerotării din cadrul cuprinsului tezei originale atât pentru capitole şi subcapitole, cât şi pentru grafice, tabele şi imagini, pentru o mai bună corespondenţă a datelor. Am sintetizat discuţiile şi concluziile de etapă imediat după principalele rezultate obţinute, deoarece astfel se observă cu uşurinţă firul ideatic, de la formularea premizelor, ipotezelor şi obiectivelor specifice, la rezultatele obţinute şi corelarea acestora cu ale altor cercetători în vederea formulării concluziilor.

1. 3. Prezentarea modalităţii de elaborare a studiilor efectuate

Patologia ovariană nu ocoleşte sarcina, putând genera complicaţii redutabile atât pentru mamă, cât şi pentru produsul de concepţie. Dezvoltarea mijloacelor de diagnostic şi a ultrasonografiei în special, a făcut ca diagnosticul să fie stabilit precoce şi astfel să poată fi posibil un management adecvat al patologiei ovariene asociate sarcinii. Diagnosticarea incidentală a tumorilor ovariene în timpul unor intervenţii chirurgicale pentru tratarea altor patologii, şi mai ales în timpul operaţiei cezariene reprezintă un număr semnificativ de cazuri, motiv pentru care studierea lor este necesară.

Studierea implicaţiilor generate de diagnosticarea precoce a patologiei ovariene asociate sarcinii necesită o abordare pluriangulară, pentru a putea înţelege conceptele, contextul şi raţiunea managementului clinic. Cercetarea întreprinsă a vizat trei planuri principale rezultate din analiza premizelor şi formularea ipotezelor de lucru. Înainte de a prezenta conceptul cercetării întreprinse consider oportună prezentarea pe scurt a unităţii sanitare în care acestea au fost efectuate.

Pe întregul interval al desfăşurării studiilor clinice prezentate în această lucrare, spitalul la care se face referire a deservit toată populaţia judeţului Arad, prin raportare puţine cazuri fiind rezolvate în alte spitale orăşeneşti sau în clinici private de specialitate. Din punct de vedere al serviciilor oferite pacienţilor şi al ierarhizării, maternitatea a fost considerată ca unitate judeţeană de nivel II pentru aproape întreaga perioadă studiată, dar timp de 4 ani a funcţionat ca şi unitate obstetricală de grad III (mai complex- regional); iar serviciile oferite sunt comparabile cu ale altor unităţi similare din ţară şi străinătate, fără a exista posibilitatea tratării cancerelor genitale în stadii avansate. După anul 1990, o dată cu înfiinţarea Universităţii de Vest „Vasile Goldiş" din Arad, spitalul a devenit unul clinic, secţia de obstetrică-ginecologie întreţinând bune relaţii interne şi internaţionale cu departamentele de profil concretizate prin organizarea de evenimente ştiinţifice internaţionale de specialitate şi participarea la evenimentele similare cu lucrări de cercetare.

Primul grup de studii analizează patologia ovariană în contextul patologiei ginecologice tratate în maternitatea arădeană. Dezideratul principal al acestui ansamblu de studii a fost să obţină date relevante despre patologia ovariană tratată chirurgical în judeţul Arad pentru a putea fi folosite ca date de referinţă în compararea lor cu datele obţinute de la pacientele cu management chirurgical în timpul sarcinii. Prin analiza registrelor histopatologice s-a dorit reflectarea caracteristicilor femeilor ce au necesitat management chirurgical petru soluţionarea patologiei ovariene, a tipurilor de cancer ovarian şi a vârstei la care le-au dezvoltat. Acest subcapitol al cercetării cuprinde următoarele studii: studiul patologiei ovariene operate în perioada 1997-2012, analiza tipurilor histopatologice de cancer ovarian în Judeţul Arad pe o perioadă de 15 ani şi studiul grupelor de vârstă ale cancerelor genitale. Pe baza acestei temeinice şi studiate fundamentări, am elaborat un studiu retrospectiv pe 10 ani asupra patologiei ovariene tratate chirurgical în sarcină. Consider oportun de menţionat că acest subgrup de studii a generat patru articole ştiinţifice, dintre care două publicate în prezent în reviste medicale cotate B+ („Ovarian pathology surgically removed in pregancy. A ten years retrospective analysis based in histopathological diagnosis" şi „Gynecological Cancer Age Groups at the "Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynaecology Hospital During the 2000-2009 Period) şi alte două încă aflate în evaluarea unor reviste internaţionale în vederea publicării, iar rezultatele finale sau parţiale au fost prezentate prin şase postere şi două prezentări orale.

Al doilea grup de studii abordează corelaţia dintre modalitatea de naştere şi incidenţa patologiei ovariene asociate sarcinii. Primul studiu îşi propune să analizeze o parte din

complexitatea consecinţelor determinate de schimbarea metodei de naştere şi din implicaţiile asupra corpului medical şi al societăţii, şi de asemenea să certifice corelaţia directă dintre creşterea indicelui de cezariană şi creşterea numărului de cazuri de tumori ovariene operate în sarcină. Pe acest studiu se bazează o parte importantă a contribuţiei personale, respectiv evidenţierea rolului jucat de exteriorizarea uterului în creşterea numărului de chiste ovariene diagnosticate incidental şi tratate cu ocazia cezarienei. Acest studiu pe o perioadă de 12 ani este completat de un element de noutate ştiinţifică cu o largă posibilitate de aplicare clinică, respectiv introducerea unei noi tehnici de operaţie cezariană, ale cărei rezultate vă sunt prezentate. Aceste două studii îşi propun să demonstreze fără echivoc legătura de directă proporţionalitate între numărul de cezariene şi cel de tumori ovariene descoperite şi tratate în acelaşi timp operator. În finalul subcapitolului doresc să evidenţiez o serie de cazuri particulare prin care să reliefez cele enunţate anterior, dar şi să ofer o imagine asupra necesităţii individualizării managementului pentru această patologie. Cercetarea întreprinsă în acest subcapitol a generat publicarea a două articole ştiinţifice în reviste medicale cotate B+ („The Influence Of 21st Century Society In Choosing The Modality Of Delivery- A Retrospective Study Over Deliveries Assisted In The "Dr. Salvator Vuia" Clinical Hospital For Obstetrics- Gynecology Of Arad Between 1984-2011", *şi* "Improvements In Cesarean Section Techniques: Arad's Obstetrics Department Experience On Adapting The Vejnovic Cesarean Section Technique) şi a unui articol într-o revistă editată în străinătate („Management of adnexal masses during cesarean section- advantages of exteriorizing the uterus technique seen in a twelve year retrospective study), alte două articole fiind referite unor comitete redacţionale din străinătate în vederea publicării rezultatelor. De asemenea rezultate parţiale sau finale ale studiilor au fost comunicate sub formă de postere sau prezentări orale la manifestări ştiinţifice din ţară şi străinătate.

Ultima parte a cercetării este probabil cea mai importantă, deoarece prin elaborarea unui studiu experimental structurat în dinamică longitudinală axat pe rolul diagnosticului precoce a tumorilor ovariene în sarcină şi urmărirea evoluţiei cazurilor se probează schema de management clinic al tumorilor ovariene asociate sarcinii pe care o propun la finalul tezei, ca rezultat al întregii munci de cercetare întreprinsă. Articolul ştiinţific generat de acest studiu se află în faza de evaluare în vederea publicării.

2. ANALIZA TUMORILOR OVARIENE ÎN CONTEXTUL PATOLOGIEI GINECOLOGICE TRATATE ÎN SPITALUL CLINIC DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE „DR. SALVATOR VUIA" DIN ARAD

Un obiectiv principal al acestui ansamblu de studii a fost obţinerea unor date relevante despre patologia ovariană tratată chirurgical în judeţul Arad pe o perioadă lungă de timp pentru a putea fi folosite ca date de referinţă în compararea lor cu datele obţinute de la pacientele cu management chirurgical în timpul sarcinii. Prin analiza registrelor histopatologice s-a dorit reflectarea caracteristicilor femeilor ce au necesitat management chirurgical petru soluţionarea patologiei ovariene, a tipurilor de cancer ovarian şi a vârstei la care le-au dezvoltat. Al doilea obiectiv principal al acestui grup de studii a fost să investigheze din punct de vedere al diagnosticelor histopatologice, al tipului şi al modalităţii de tratament chirurgical managementul patologiei ovariene asociate sarcinii în secţia de obstetrică a Maternităţii din Arad pentru o perioadă de 10 ani şi să compare datele obţinute cu cele ale pacientelor analizate în prima parte a cercetării, în vederea stabilirii unui eventual pattern al pacientei cu risc crescut de a dezvolta o tumoră ovariană în sarcină.

2.2. Studiul retrospectiv al patologiei ovariene tratate chirurgical în perioada 1997-2012 s-a bazat pe analiza a 24879 examinări histopatologice, dintre care 5213 au fost reprezentate de specimene de ovar. Faptul că în buletinele de analiză anatomopatologică, ovarul a reprezentat 20,95%, adică mai mult de 1/5 din totalitatea cazurilor reflectă importanţa cunoaşterii suplimentare a datelor privind incidenţa şi tipul acestei patologii. Acest număr mare de cazuri reprezintă un foarte bun lot de comparaţie pentru pacientele care au necesitat tratament chirurgical al patologiei ovariene în sarcină. Interpretarea rezultatelor a condus la următoarele concluzii de etapă:

- Incidenţa patologiei ovariene operate în clinica arădeană este similară celor raportate de clinici similare de profil;
- Cele mai frecvente specimene ovariene au reprezentat patologie ovariană non-tumorală, descoperindu-se un număr relativ mare de astfel de chiste şi în sarcină;
- Extirparea chirurgicală a unui procent semnificativ de ovare cu histopatologie normală;
- Observarea unei atitudini radicale de extirpare a ovarelor după vârsta de 45 de ani la pacientele histerectomizate, pentru prevenirea cancerului ovarian;

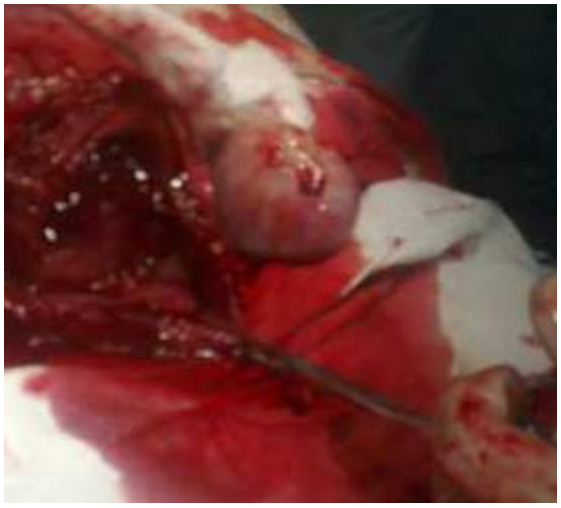
- Necesitatea unui diagnostic preoperator mai eficient pentru a evita intervenţiile chirurgicale care nu sunt necesare;
- Vârsta medie de intervenţie chirurgicală pe ovar este spre sfârşitul perioadei reproductive (43,31 ani);
- Incidenţa similară a patologiei ovariene operate în funcţie de mediul de proveniență;
- Corelaţia pozitivă între dezvoltarea chirurgiei laparoscopice ginecologice şi creşterea numărului de intervenţii chirurgicale în sfera anexială;
- Incidenţa cazurilor de cancer ovarian operate în clinică este mai mică decât în centre terţiare, datorită referirii acestor cazuri în aceste centre oncologice specializate chiar şi în lipsa unor ghiduri şi protocoale unanim acceptate.

2.3 şi 2.4. Studiile: *„Cancerul ovarian în Judeţul Arad. O analiză retrospectivă a perioadei 1998-2012” şi „Analiza grupelor de vârstă ale cancerelor genitale”* au investigat date suplimetare prinvind rata transformării maligne a ovarului. Cancerul ovarian a fost identificat în 0,51% din totalul tuturor specimenelor histopatologice analizate. La prima vedere această incidenţă nu pare una îngrijorătoare, dar observând la o analiză mai atentă că din totalul tumorilor ovariene, malignitatea a fost prezentă în 16,20%, managementul corect şi screening-ul pentru neoplasmul ovarian sunt justificate. De asemenea se ridică problematica incidenţei reale a acestei afecţiuni în sarcină. Analiza rezultatelor obţinute şi interpretarea lor în contextul datelor existente în literatura de specialitate relevă:

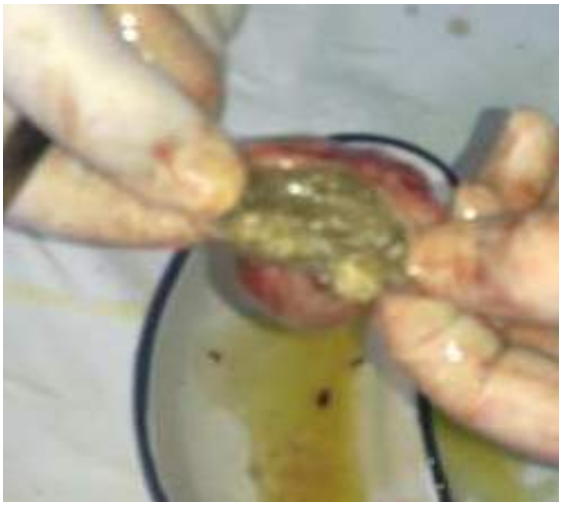
- Un număr important de cazuri de cancer ovarian;
- Vârsta medie la care s-a intervenit chirurgical este mai mică decât cea prezentată în alte studii, ceea ce constituie un important punct de referinţă pentru studiul patologiei tumorale ovariene şi o fundamentare pentru un eventual program de screening;
- Rata de aproape 20% a cancerului ovarian operat până la vârsta de 40 de ani ridică serioase probleme reţelei de servicii de sănătate şi constituie un nou pilon pentru dezvoltarea unei posibilităţi de diagnosticare precoce;
- Cel mai frecvent tip de cancer ovarian a fost reprezentat de adenocarcinom în proporţie de 80,76% dintre cazuri, majoritatea dintre acestea fiind papilifere;
- Marea majoritatea cancerelor ovariene au fost primare, grading-ul mic arătând şi complexitatea cazurilor cu această patologie tratată în clinica arădeană;
- Datele obţinute au fost comparabile cu cele din literatura de specialitate, existând o similitudine cu acestea;

- Metastazele ovariene au fost relativ rare în populaţia studiată, în limitele datelor prezentate în literatura de specialitate.

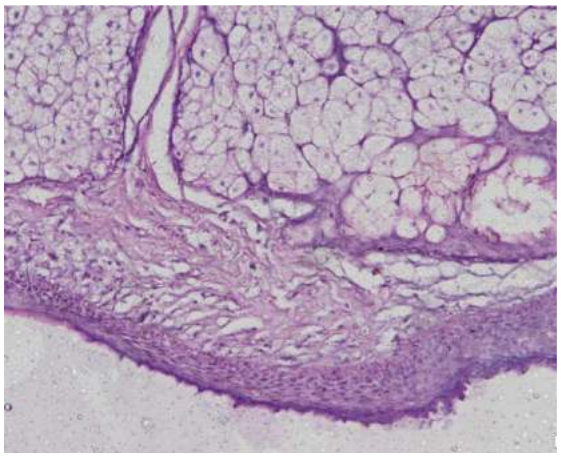
2.5. Studiul privind *„Patologia ovariană tratată chirurgical în timpul sarcinii. Analiză retrospectivă pe 10 ani bazată pe diagnosticul anatomopatologic”* este fundamental în elaborarea schemei de management a patologiei ovariene tumorale asociate sarcinii. Prin analiza unui număr mare de cazuri, dintr-o perioadă considerabilă de timp, s-au obţinut date reale asupra managementului tumorilor ovariene atât în timpul sarcinii, cât şi în momentul naşterii prin operaţie cezariană. Rezultatele acestui studiu au contribuit decisiv la conturarea unor noi ipoteze şi au conturat rolul operaţiei cezariene ca şi moment de tratare al patologiei ovariene necomplicate în sarcină.



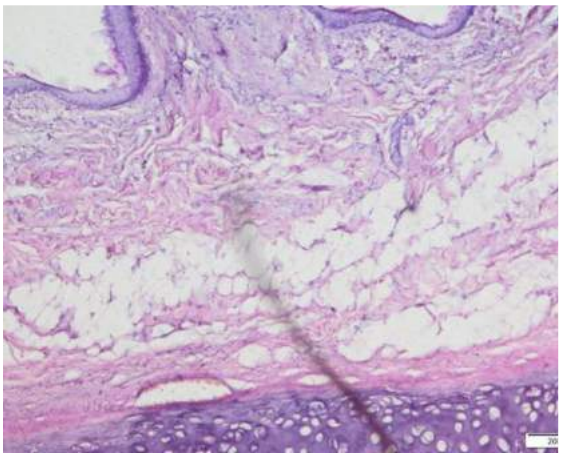
A. Chist dermoid descoperit incidental în cezariană



B. Chist dermoid extirpat în cezariană



C.Chist dermoid- glande sebacee



D. Chist dermoid- ţesut cartilaginos

Imaginea 9: Chist dermoid descoperit incidental în cezariană (A) şi extirpat în aceiaşi intervenţe (B). Aspecte histopatologice ale chistului operat (C şi D)

Concluziile de etapă în urma acestui studiu şi a corelării cu cele anterioare relevă următoarele aspecte:

- Tumorile ovariene asociate sarcinii sunt în prezent o situaţie tot mai comună, chiar dacă managementul chirurgical nu trebuie utilizat decât la o mică parte dintre cazuri;
- Rata de intervenţii pentru patologie ovariană în sarcină este în creştere, ea ajungând în prezent la 10-12 cazuri/an faţă de 2-3 la începutul perioadei de 10 ani studiate;
- Corelaţia dintre creşterea ratei de cezariene şi numărul de cazuri de patologie ovariană operată în timpul aceleiaşi intervenţii şi în sarcină în general, motiv pentru care este oportună studierea acestora sulimentară;
- Necesitatea aprofundării corelaţiei dintre cazurile care necesită management chirurgical şi incidenţa reală a patologiei ovariene în sarcină;
- Managementul conservator în sarcină şi monitorizarea atentă sunt cheile managementului, complicaţiile acute în sarcină fiind rare, un eventual cancer ovarian detectat fiind într-o fază incipientă în majoritatea cazurilor;
- Cazurile suspecte trebuie referite unui centru oncologic;
- Laparoscopia în sarcină pentru operaţii planificate este preferabilă de efectuat de o echipă chirurgicală experimentată, dar în cazurile acute se va opta pentru laparotomie preferabil între 16-20 de săptămâni vârstă de gestaţie;
- Lipsa corelaţiei evidente între folosirea anesteziei generale în sarcină pentru tratarea patologiei ovariene şi prematuritate, dar incidenţa crescută a prematurităţii în rândul acestei populaţii comparativ cu cea generală indică un risc crescut al sarcinii afectate pentru naştere prematură;
- În timpul cezarienei o bună inspecţie a organelor genitale este recomandată, iar pentru extirparea unui chist ovarian se sugerează o izolare atentă în vederea evitării fenomenului de spillage;
- Este necesară cercetarea asupra influenţei jucate de tehnica operatorie a cezarienei şi tratamentul chirurgical al patologiei ovariene în acelaşi moment operator;
- Chistul dermoid este cel mai frecvent diagnostic anatomopatologic, similar datelor din literatură;
- Deşi cancerul ovarian în timpul sarcinii este considerat a fi rar, studiul demonstrează că prin scăderea vârstei de apariţie a cancerului de ovar la populaţia Judeţului Arad, creşte şi posibilitatea apariţiei sau coexistenţei sale cu sarcina;

- În cazurile suspecte operate, care nu s-au referit unui centru oncologic, este utilă secţiunea la gheaţă pentru un management adecvat;
- Abordarea patologiei ovariene în sarcină este bine să fie făcută de către o echipă experientată, iar managementul să fie o preocupare pentru o echipă interdisciplară, astfel încât la finalul colaborării naşterea să decurgă fără repercursiuni asupra mamei şi fătului.

3. STUDIUL CORELAŢIEI DINTRE MODALITATEA DE NAŞTERE ŞI INCIDENŢA PATOLOGIEI OVARIENE ASOCIATE

3.1. Ipoteze specifice de lucru şi obiective de etapă

Naşterea este şi în prezent un subiect de actualitate în lumea medicală. Tranziţia socio-economico-culturală de la secolul XX la XXI, corelată cu progresele monitorizării ultrasonografice a sarcinii şi dezvoltarea unor tehnici sigure de operaţie cezariană a condus la o atitudine orientată spre finalizarea chirurgicală a naşterii. Organizaţia Mondială a Sănătăţii recomandă un indice de cezariană de 15%, dar care este mult crescut în America Latină, America de Nord şi Europa. Cauzele care au determinat această creştere sunt multiple, dar trebuiesc luate în considerare şi caracteristicile populaţiei studiate, influenţa canalelor mass-media, aspectele legate de planificarea familială şi dorinţa pacientei, neuitând bineînţeles comoditatea pentru medic. Ne-am propus de asemenea să analizăm şi o parte din complexitatea consecinţelor determinate de schimbarea metodei de naştere şi implicaţiile asupra corpului medical şi al societăţii. *(Munteanu, 2006; Usha Kiran şi Jayawickrama, 2002)*

Obiectivele de etapă au avut în vedere realizarea în prima fază a unui studiu amplu asupra modalităţii de naştere şi a schimbărilor survenite sub presiunea societăţii secolului XXI. Pe baza concluziilor de etapă trase cu această ocazie s-au conturat o serie de noi obiective de etapă care au venit în întâmpinarea ipotezelor de lucru specifice stabilite la începutul acestui grup de studii. Astfel, principalul obiectiv de etapă a fost analiza rolului jucat de exteriorizarea uterului în managementul patologiei ovariene asociate sarcinii. Un obiectiv secundar a fost analiza introducerii şi adaptării unei noi tehnici de operaţie cezariană în clinică şi influenţa asupra patologiei ovariene descoperite. Făcând parte din echipa de medici care pe parcursul unui stagiu efectuat la Clinica de Obstetrică din Novi Sad, Serbia, şi-a însuşit noua tehnică, am avut o contribuţie personală importantă în implementarea acestei tehnici, care apoi s-a introdus în practica curentă sub supravegherea inventatorului ei. Cea

mai bună mărturie a acceptării variantei care se practică în clinica noastră este prezentarea tehnicii originale şi a celei adaptate în cadrul Simpozionului Internaţional al Fundaţiei Ştiinţifice Diczfalusy (noiembrie 2012) şi a publicării studiului cazurilor operate prin această tehnică inovativă în Revista Maedica.

3.2. Studiul „Influenţa societăţii secolului XXI asupra alegererii modalităţii de naştere. Studiu retrospectiv asupra naşterilor asistate în perioada 1984-2011” a analizat pe o perioadă retrospectivă de 28 de ani naşterile survenite în Maternitatea Judeţeană Arădeană. Din analiza celor 110046 naşteri a fost evidentă schimbarea modalităţii de naştere (*vezi figura 15),* creşterea indicelui de cezariană de la 7% în 1984 la peste 50% în 2011 nemailăsând loc de interpretare.

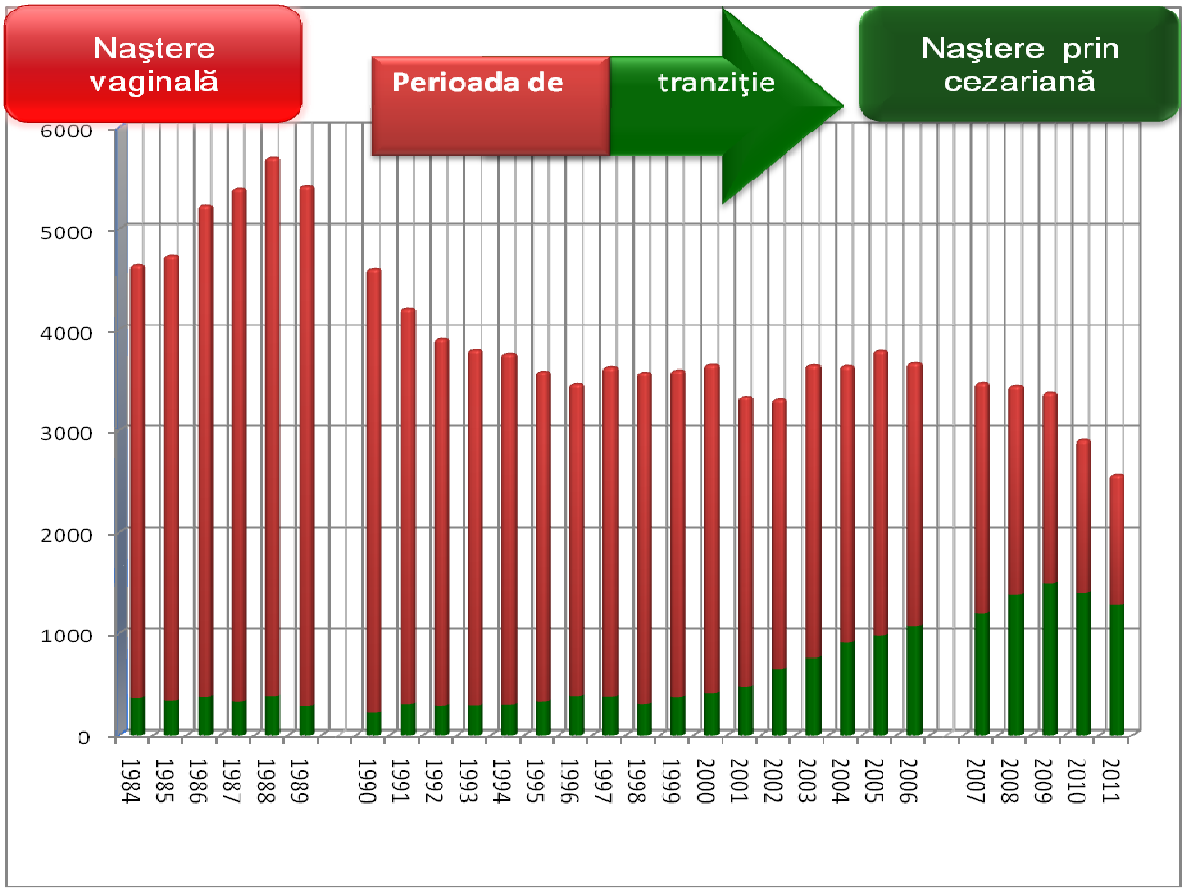


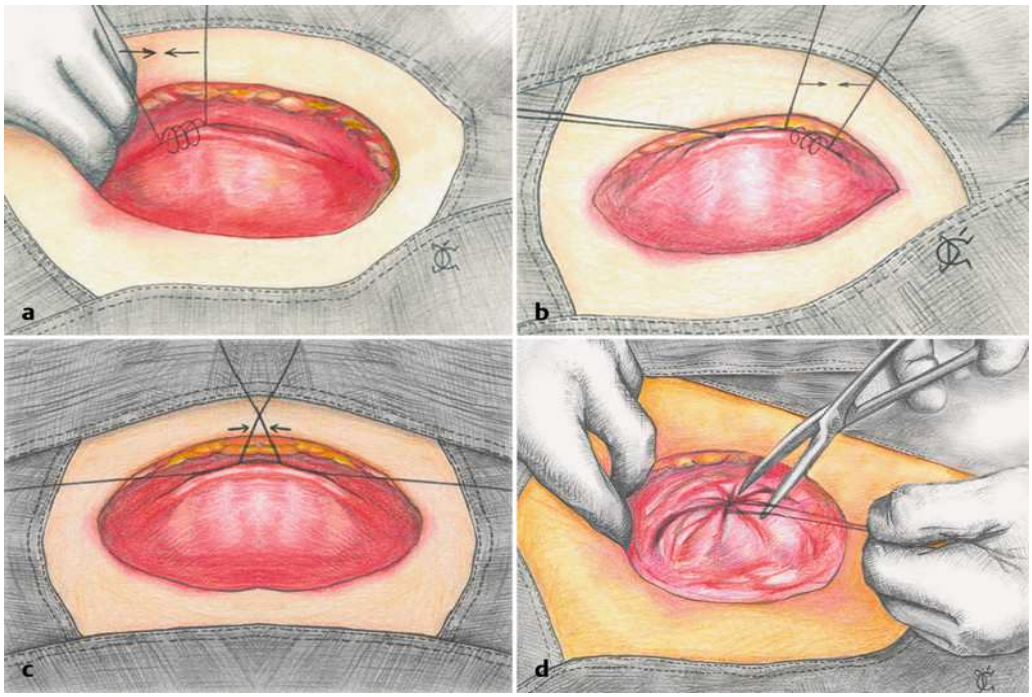
Figura 15: Numărul de naşteri pe cale naturală şi prin operaţie cezariană în perioada 1984-2011

3.3. Studiul intitulat „Managementul patologiei ovariene în timpul operaţiei cezariene- avantajul exteriorizării uterului în perioada 2000-2011” continuă analiza premergătoare a patologiei ovariene tratate chirurgical în sarcină şi se concentrează asupra rezultatelor expuse în studiul privind schimbarea modalităţii de naştere. Folosind informaţia obţinută, conform căreia 89,07% din totalul tumorilor ovariene asociate sarcinii s-au extirpat în cezariană, acest studiu a dorit să analizeze de asemenea şi rolul tehnicii chirrugicale de operaţie cezariană în diagnosticul incidental şitratamentul patologiei ovariene tumorale asociate sarcinii. Particularitatea tehnicii de operaţie cezariană folosită în clinica noastră este exteriorizarea uterului în timpul controlului cavităţii uterine şi a histerorafiei. Prin această manevră considerăm că se facilitează aceste acte chirurgicale, se evită lezarea vezicii urinare, se reduce sângerarea la nivelul tranşei uterine (prin cudarea vascularizaţiei cervico-vaginale) şi se obţine o foarte bună vizualizare a pelvisului în timpul toaletei cavităţii abdominale. La acest moment, patologia anexială este vizibilă şi se poate interveni chirurgical pentru rezolvarea ei. Datele de specialitate din literatură, şi în special comunicările lui Michael Stark (2010), confirmă cele enunţate anterior şi infirmă supoziţiile anterioare legate de riscul infecţios crescut şi de traumatismul sistemelor de susţine a uterului.

Studiul „**3.4. Noi tehnici de operaţie cezariană şi rezultatul implementării lor – experienţa arădeană a adaptării tehnicii Vejnovic de operaţie cezariană 2012-2013 şi influenţa asupra patologiei ovariene”** porneşte de la faptul că operaţia cezariană rămâne un subiect mereu actual şi controversat în obstetrică. De-a lungul timpului puţine tehnici au fost dezvoltate, dar odată cu apariţia conceptului de chirurgie minim invazivă, o serie de îmbunătăţiri au fost sugerate. La sfârşitul secolului XX şi începutul secolului XXI s-a consacrat tehnica Misgav- Ladach. În urmă cu aproape 10 ani, Profesorul Tihomir Vejnovic propunea o modificare a acestei tehnici, pe care o echipă din clinica arădeană din care am făcut parte a deprins-o într-un stagiu de pregătire desfăşurat în Clinica de Obstetrică-Ginecologie Novi Sad- Serbia, în luna mai 2012.

În imaginea 10 se observă principala modificare adusă de tehnica Vejnovic de operaţie cezariană, respectiv tehnica revoluţionară de sutură a uterului. Este important de menţionat că de la introducerea ei în clinica noastră, s-a adus o adaptare tehnicii, respectiv exteriorizarea uterului pentru controlul uterin instrumental şi manual şi histerorafie. Adaptarea a fost prezentată autorilor şi apreciată de către aceştia cu ocazia demonstrării live a tehnicii originale şi a adaptării aduse pe parcursul lucrărilor ştiinţifice din cadrul Ediţiei a VI-a a Simpozionului Internaţional Diczfalusy, organizat la Arad în noiembrie 2012. Avantajele acestui tip de sutură sunt reprezentate în principal de reducerea hemoragiei cauzate de

operaţia cezariană şi creşterea şanselor de a obţine o cicatrice uterină de foarte bună calitate, deoarece prin plicaturarea ţesutului realizată de sutură se obţine reducerea la aproape jumătate a lungimii tranşei uterine. Autorul sublinia un fapt constatat şi de către medicii din clinica noastră, respectiv necesitatea plasării la extrem de puţine cazuri, comparativ cu alte metode, a unor fire suplimentare pentru obţinerea hemostazei la nivelul tranşei uterine.



Imaginea 10: Tehnica de sutură uterină Vejnovic. *Uterul este închis cu două fire de sutură pornind din ambele capete ale tranşei.* ***a*** *Prima sutură este plasată uşor medial de capătul tranşei. Cu acelaşi fir se fac 2-4 paşi de sutură continuă împiedicată, apoi se înoadă..* ***b*** *Analog o sutură similară este plasată în cealaltă parte a uterului.* ***c*** *Ambele suturi sunt înodate median şi* ***d*** *apoi sutura este "îngropată" prin înodarea cu firele de la capete (imagine preluată cu acordul autorului)*

A doilea concept original adus de profesorul Vejnovic este sutura tegumentului, unde prin firul intradermic pornit de la aproximativ 1 cm de mariginea tranşei şi încheiat similar, se asigură o bună drenare a spaţiilor subiacente şi se poate rezolva o complicaţie de tipul seromului sau hematomului de plagă fără a redeschide tranşa operatorie.

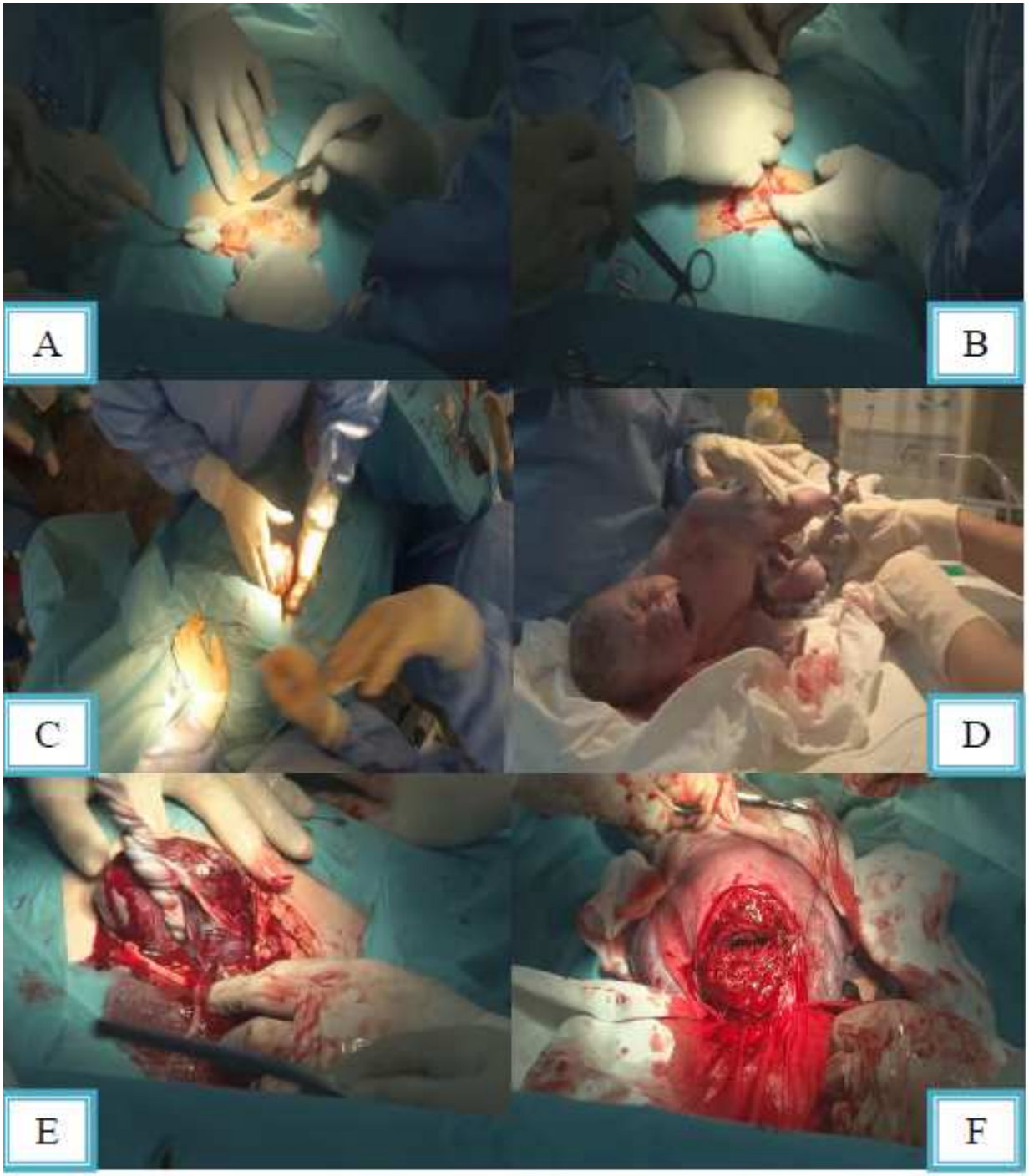
Studiul efectuat şi-a propus să evalueze beneficiile aduse de această nouă tehnică, implementarea ei în practica curentă şi influenţa jucată în managementul patologiei ovariene asociate sarcinii. Cercetarea s-a desfăşurat asupra cazurilor ce au născut prin operaţie cezariană în Secţia de Obstetrică a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad în perioada

1.01.2012-31.03.2013. Datele despre cele 1776 de paciente ce au născut prin cezariană din totalul celor 3201 naşteri consemnate au fost culese din protocoalele operatorii, registrele de naştere şi foile de observaţie.

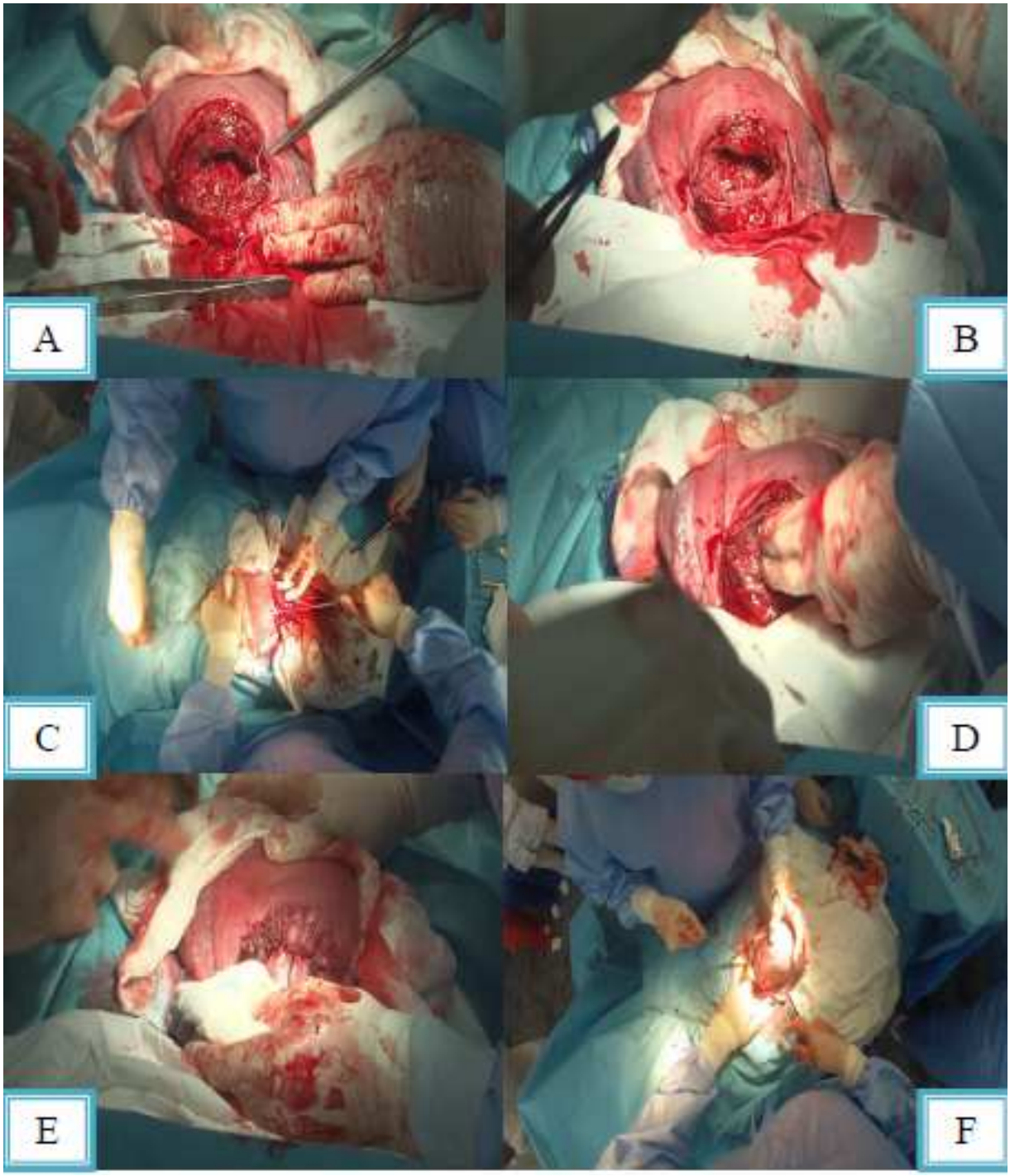
Coroborarea datelor obţinute din analiza celor 11865 operaţii cezariene din totalul de 40808 naşteri în perioada 2000-2011 cu cele 1776 din studiul asupra adaptării tehnicii Vejnovic în Maternitatea Arădeană şi cu cele din Clinica Bega Timişoara (*Oană, 2008),* urmate de analiza lor în contextul datelor relevante din literatura de specialitate a condus la următoarele concluzii de etapă:

- Tumorile ovariene diagnosticate intraoperator în cezariană au o incidenţă relativ mare comparativ cu alte studii (1/152 de cezariene, respectiv 1/523 naşteri), fapt care sugerează o creştere a incidenţei acestei patologii în rândul populaţiei, corelată probabil cu un diagnostic mai bun (creşterea incidenţei prin scăderea numărului de cazuri nediagnosticate);
- Managementul conservator în sarcină, corelat cu tehnica operaţiei cezariene în clinica arădeană au condus la o rată de diagnostic net superioară centrului terţiar din Timişoara, unde managementul chirurgical în sarcină este mai accentuat, iar la cezariană diagnosticarea acestei patologii este aproape absentă;
- Susţinerea ipotezei de lucru privind corelaţia pozitivă între creşterea indicelui de cezariană şi creşterea concomitentă a incidenţei patologiei tumorale ovariene în sarcină (numărul de cezariene crescând de peste 4 ori în intervalul studiat, iar cel al tumorilor ovariene de peste 5 ori);
- Tehnica exteriorizării uterului în cezariană este confirmată a fi unul dintre factorii principali în diagnosticarea intraoperatorie a patologiei ovariene, în centrele în care nu se practică, rata de diagnosticare a tumorilor ovariene la cezariană fiind extrem de mică, în lipsa unei inspecţii riguroase a pelvisului;
- Diferenţele privind indicaţiile de cezariană sunt fără relevanţă statistică, în contextul imposibilităţii de cuantificare a cezarienelor la cerere;
- Predominanţa cazurilor de tumori ovariene în mediul urban, dar fără a putea dovedi legătura de cauzalitate;
- Vârsta la pacientele care prezintă patologie ovariană tratată în timpul cezarienei este semnificativ statistic mai mare decât a populaţiei generale;
- Suspiciunea clinică de asociere a patologiei ovariene la sarcinile obţinute prin tehnici de reproducere umană asistată, dar prin descoperirea a prea puţine astfel de cazuri, aceasta nu a putut fi dovedită, reprezentând un punct de plecare pentru alte studii;

- Asistenţa medicală prenatală a sarcinii este deficitară şi împiedică în plus şi diagnosticul precoce al tumorilor ovariene în sarcină, acestea reprezentând de multe ori „surprize” intraoperatorii;
- Necesitatea unui acord informat preoperator asupra deciziei terapeutice în cazul unor astfel de diagnostice incidentale, cu posibilitatea implicării active a pacientei în decizia intraoperatorie în caz de anestezie de conducere;
- Indicele de prematuritate uşor crescut faţă de populaţia generală conduce spre plasarea pacientelor cu patologie ovariană asociată sarcinii în cadrul gravidelor cu risc obstetrical crescut;
- Teratomul ovarian chistic matur sau chistul dermoid reprezintă principalul tip histopatologic descoperit în studiu, rezultatele fiind similare altor centre de profil;
- Incidenţa relativ crescută a patologiei paraovariene paratubare (de regulă hidatidă Morgagni), care deşi probabil subraportată în cazurile cu dimensiuni mici ale chistului, este preferabil să fie sancţionată chirurgical, prevenindu-se astfel o posibilă torsiune ovariană;
- Procedura recomandată pentru chirurgia tumorilor ovariene în sarcină este chistectomia, cu evitarea fenomenului de spillage printr-o izolare adecvată a câmpului operator
- Patologia malignă a ovarului în sarcină este mai frecventă decât se credea (mai ales cea cu malignitate redusă- LMP), prin cazurile raportate evidenţiindu-se această posibilitate şi oferindu-se un model de conduită terapeutică;
- Markerii tumorali ovarieni au o indicaţie relativă pe parcursul sarcinii, dar sunt valoroşi în monitorizarea unei eventuale recidive tumorale;
- Introducerea unei tehnici noi de operaţie cezariană, care respectă ghidurile şi protocoalele române şi adaptările aduse acesteia, subliniază preocuparea constantă a clinicii pentru progres medical şi evidenţiază o dată în plus rolul decisiv jucat de exteriorizarea uterului în timpul operaţiei pentru diagnosticarea patologiei ovariene asociate;
- Noua tehnică operatorie de cezariană aduce o serie de importante beneficii, cum ar fi: reducerea sângerării, hemostază bună la uter, tehnică minim invazivă care scurtează recuperarea postoperatorie, număr redus de instrumente chirurgicale şi materiale de sutură necesare pentru intervenţie, complicaţii intra şi postoperatorii mai reduse;
- Necesitatea studierii rezultatelor pe termen mediu şi lung al implementării noii tehnici, neexistând complicaţii sau dezavantaje observate în decursul a un an de la introducerea ei în practica curentă.



Imaginea 12: Tehnica de cezariană Vejnovic adaptată în Clinica din Arad I (imagini prelucrate din operaţia filmată şi prezentată live în cadrul Ediţiei a VI-a a Simpozionului Internaţional Diczfalusy- Arad, noiembrie 2012. A- Incizia la piele în plica naturală; B- Laparotomie Joel-Cohen; C- Extracţia copilului; D: Predarea fătului secţiei de neonatologie; E- Extracţia manuală dirijată cu Oxitocin a placentei; F- Exteriorizarea uterului şi suturarea comisurilor tranşei uterine



Imaginea 13: Tehnica de cezariană Vejnovic adaptată în Clinica din Arad II (imagini prelucrate din operaţia filmată şi prezentată live în cadrul Ediţiei a VI-a a Simpozionului Internaţional Diczfalusy- Arad, noiembrie 2012. A,B- Suturarea comisurilor tranşei uterine cu uterul exteriorizat; C-controlul uterin instrumental; D- controlul uterin manual; E- Verificarea hemostazei; F- Inspectarea organelor pelvine şi reintroducerea uterului în cavitatea abdominală

4. STUDIUL PROSPECTIV ASUPRA DIAGNOSTICULUI PRECOCE ŞI AL MANAGEMENTULUI TUMORILOR OVARIENE ASOCIATE SARCINII

4.1 *Ipoteze specifice de lucru şi obiective de etapă*

Studiul clinic prospectiv asupra diagnosticului precoce şi al managementului tumorilor ovariene asociate sarcinii îşi propune să verifice ipozele generale ale tezei:

- *Incidenţa chisturilor ovariene în primul trimestru de sarcină este semnificativă şi ea necesită un program de screening;*
- *Modalitatea de terminare a neşterii va influenţa numărul de cazuri diagnosticate incidental;*
- *Complicaţiile patologiei ovariene asociate sarcinii sunt rare, dar pot pune în pericol viaţa mamei şi a fătului;*
- *Tehnica operaţiei cezariene influenţează descoperirea incidentală a patologiei ovariene la naştere;*
- *Managementul conservator trebuie tentat înaintea celui chirurgical;*
- *Chirurgia minim invazivă este preferabilă celei clasice;*
- *Tatamentele necesare tehnicilor de reproducere umană asistată, corelate cu vârsta maternă înaintată cresc incidenţa patologiei ovariene asociată sarcinii*;
- *Posibilităţii de standardizare a îngrijirilor medicale pentru patologia ovariană asociată sarcinii*,

Obiectivele de etapă urmărite au fost:

- Aprecierea incidenţei reale a patologiei ovariene asociate sarcinii prin folosirea ultrasonografiei în primul trimestru pentru evaluarea ovarelor şi a sarcinii pacientelor
- Studierea diferenţelor obţinute din folosirea examinării ecografice transvaginale şi transabdominale în diagnosticul patologiei ovariene în sarcină
- Analiza influenţei jucată de antecedentele heredo-colaterale, personale, fiziologice şi patologice, înălţime, greutate, modalitatea de obţinere a sarcinii şi evoluţia acesteia în managementul patologiei ovariene asociate sarcinii
- Studierea managementului acestor paciente bazat pe rezultatele studiilor efectuate anterior

- Compararea metodelor de tratament aplicat pacientelor cu tumori ovariene asociate sarcinii în trimestrul I şi II, dar şi la naştere; accentul punându-se pe alegerea tipului de intervenţie chirurgicală: clasică sau laparoscopică
- Elaborarea şi testatea unei scheme de management a cazurilor cu patologie ovariană asociată sarcinii
- Aprecierea utilităţii unui program de screening pentru această patologie

4.1. Material şi metodă

Am efectuat acest studiu în perioada 3 ianuarie 2008 – 31 iulie 2012 la Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie din Arad. 1566 femei gravide în primul trimestru au fost evaluate ultrasonografic. Pacientele au fost incluse în studiu pe baza liberului consimţământ informat (modelul de consimţământ pentru participarea în studiu fiind anexat la finalul studiului, alături de fişa individuală de evaluare şi monitorizare).

Pacientele care au prezentat la momentul investigării chiste ovariene constituie grupul de studiu, iar celelalte reprezentă lotul martor. S-a încercat follow-up-ul acestora până la terminarea stării de graviditate.

Criteriile de includere si de excludere a pacientelor au fost:

Criterii de includere:

- Vârsta între 15 şi 45 de ani;
- Gravide în primul trimestru de sarcină;
- Evaluarea ecografică a ovarelor;
- Acceptul de a participa la studiu, semnarea consimţământului informat.

Criterii de excludere:

- Vârsta sub 15 ani sau peste 45 ani;
- Lipsa acurateţii evaluării ovarelor;
- Refuzul pacientelor de a participa la studiu sau dorinţa pe parcurs de a se retrage din studiu.

Scopul acestui proiect a fost studierea fezabilităţii unui screening ecografic al tumorilor ovariene asociate sarcinii şi identificarea managementului aplicat acestei patologii în contextul pregătit de studiile anterioare referitoare la patologia ovariană şi managementul acesteia în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Dr. Salvator Vuia” din Arad.

Conceput în prima fază (2008) pentru detectarea incidenţei reale a patologiei ovariene asociate sarcinii (ştiindu-se faptul că majoritatea acestora regresează spontan după primul

trimestru de sarcină şi nu sunt diagnosticate decât incidental sau datorită unei complicaţii) ulterior studiul a fost restructurat pentru a urmări în dinamică longitudinală rolul diagnosticului precoce al tumorilor ovariene în sarcină asupra posibilităţilor de management. Finalitatea o reprezintă schema de management a tumorilor ovariene în sarcină de la finalul acestui capitol.

Metoda de diagnosticare propusă este una imagistică - ultrasonografia, atât cu transducer vaginal, cât şi cu transducer abdominal.

Gravidele care nu prezintă patologie ovariană, dimensiunile şi structura imagistică a acestora fiind în limitele normale, constituie lotul martor.

Pentru gravidele cu patologie ovariană s-a aplicat un protocol de urmărire care implică: reevaluarea ultrasonografică, investigaţii de laborator, managementul patologiei. La fiecare pacientă, atât din lotul martor cât şi din lotul de studiu, s-au urmărit:

- Variabile socio-demografice (vârstă, mediul de proveniență, statut marital, nivel de educaţie, statut ocupaţional);
- Antecedente personale medicale şi chirurgicale;
- Antecedente heredo-colaterale;
- Caracteristici clinice (vârsta sarcinii la luarea în evidenţă, metoda de evaluare ecografică prin care s-a detectat atât vârsta gestaţională cât şi prezenţa patologiei ovariene asociate sarcinii, modelul evolutiv, managementul, complianţa şi responsivitatea terapeutică a tumorilor ovariene);
- Felul în care s-a finalizat sarcina şi indicaţiile sarcinilor finalizate prin cezariană;
- Tipurile histopatologice ale tumorilor ovariene tratate chirurgical.

În vederea respectării normelor etice recomandate de consensurile internaţionale, pacientelor li s-a prezentat un consimţământ de informare asupra cercetării, în care s-a menţionat confidenţialitatea informaţiilor, datele de contact ale cercetătorului, dar şi posibilitatea retragerii din studiu sau raportării eventualelor nereguli Comisiei de Etică.

Colectarea datelor s-a efectuat prin completarea unei fişe individuale de către examinator împreună cu pacienta la luarea în evidenţă, care cuprinde parametrii mai sus prezentaţi, dar şi evaluările de pe parcursul sarcinii, iar ulterior datele au fost completate cu cele din foile de observaţie, registrele operatorii, registrele de avorturi şi de naştere şi registrul de anatomopatologie pentru pacientele internate în secţia de obstetrică.

Datele obţinute au fost prelucrate în Microsoft Excel 2007, iar apoi analizate statistic cu ajutorul programelor: Graph Pad Software şi Epi Info 7.

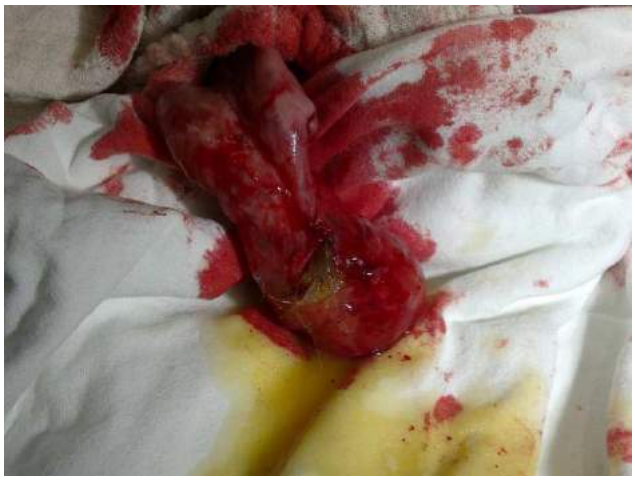
Numărul mare de subiecţi analizaţi (1566) conferă veridicitate discuţiilor şi concluziilor generate, perioada aleasă pentru derularea studiului fiind una semnificativă prin durata şi impactul asupra rezultatelor.

Concluziile de etapă la finalul acestui studiu au fost:

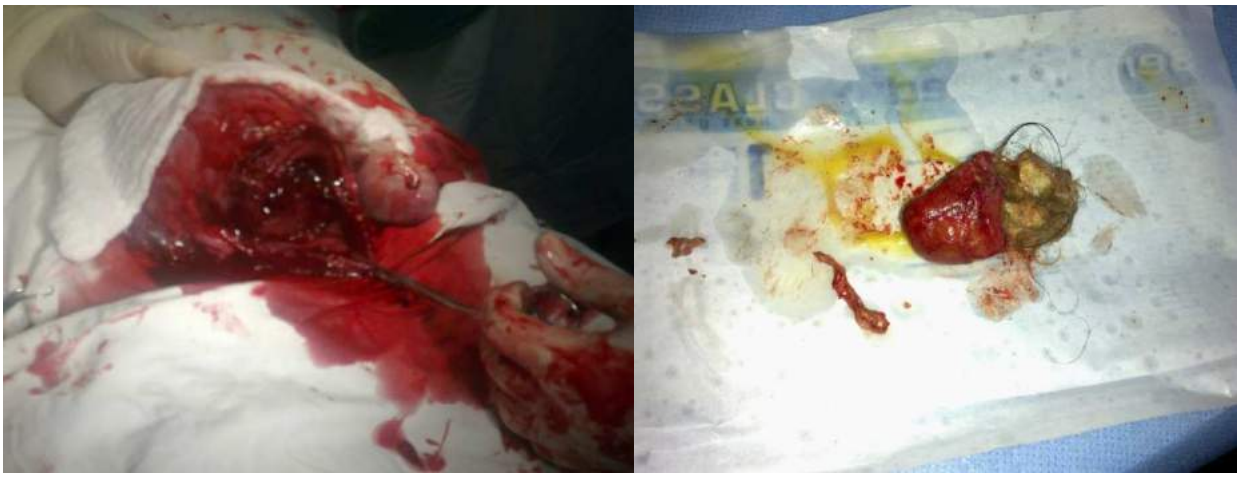
- Patologia ovariană asociată sarcinii este frecventă mai ales în primul trimestru, de regulă aceasta se remite spontan şi nu cauzează complicaţii pe perioada sarcinii;
- Diagnosticul precoce al tumorilor ovariene în sarcină este un deziderat al practicii curente, relativ greu de obţinut în ţara noastră datorită lipsei evaluării gravidei în primul trimestru de sarcină şi a monitorizării medicale precare pe durata sarcinii;
- Argumente care susţin folosirea ecografiei în diagnosticul precoce al patologiei ovariene în primul trimestru de sarcină sunt: faptul că nu este nocivă pentru sarcini în contextul folosirii corecte (evitarea încălzirii generată de efectul Doppler la vârste mici de gestaţie), este extrem de sensibilă şi specifică, repetabilă, relativ ieftină, poate fi probată şi înregistrată (după cum se vede din imaginile ecografice inserate în teză), este accesibilă, în prezent asistenţa prenatală a unei sarcini nemaifiind de conceput fără o astfel de imagistică;
- Incidenţa tumorilor ovariene în primul trimestru de sarcină este una mare de aprox 20%, o explicaţie fiind valorile de referinţă luate în considerare de studiu şi rata mare de rezolvare spontană a acesteia până în trimestrul II de sarcină;
- Creşterea dimensiunilor ovariene între 3-5cm se pretează cel mai bine unui management conservator, intervenţia chirurgicală pe perioada sarcinii neimpunându-se decât în rarele cazuri de complicaţii;
- Ecografia transvaginală este net superioară celei transabdominale detectând patologia ovariană la vârstă gestaţională mai mică şi oferind o mai bună vizualizare a uterului şi ovarelor;
- Atitudinea conservativă clinică şi monotorizarea ecografică sunt suficiente pentru marea majoritate a cazurilor;
- Persistenţa unui chist ovarian în trimestrul II de sarcină sugerează o tumoră organică, după cum demonstrază şi studiul ecografic efectuat. De cele mai multe ori, în cazul apariţiei complicaţiilor sau a suspiciunii malignităţii, intervenţia chirurgicală se impune. Calea aleasă clasică sau laparoscopică depinzând de gradul de urgenţă şi caracterele clinice şi ecografice ale tumorii;
- Chisturile ovariene au persistat în aprox 15% din totalul cazurilor cu patologie ovariană diagnosticată în primul trimestru de sarcină, dar intervenţia chirurgicală s-a realizat la doar 12,78% sau, respectiv 2,55% din totalul pacientelor incluse în studiu;

- Rata de persistenţă a chisturilor în urma administrării de progesteron este dificil de apreciat în contextul imposibilităţii standardizării dozajului şi modului de administrare în prezentul studiu, dar datele limitate obţinute în această privinţă sugerează posibilitatea reducerii numărului de cazuri la care intervenţia chirurgicală a fost necesară în timpul sarcinii;
- Pentru intervenţiile programate în timpul sarcinii, vârsta optimă de gestaţie la care se propune operaţia este 16-20 săptămâni (trimestrul al II lea de sarcină), pentru operaţiile planificate de primă intenţie fiind laparoscopia efectuată de o echipă experimentată în chirurgia laparoscopică în sarcină;
- Este preferabilă referirea cazurilor cu posibilitate de temporizare sau a celor suspecte de malignitate într-un centru de referinţă regional, în care o echipă pluridisciplinară să fie antrenată în rezolvarea acestei patologii;
- Anestezia în timpul sarcinii s-a dovedit a nu fi nocivă pentru făt, dar necesită studii mai amănunţite. Administrarea de tocolitice se poate practica post-operator;
- Prin diagnosticarea precoce şi managementul instituit s-a observat reducerea indicelui de prematuritate de la aprox 13% la 9%, diferenţa fiind una semnificativă;
- Există o corelaţie directă între creşterea indicelui de cezariană şi incidenţa tumorilor ovariene descoperite în sarcină, tehnica operatorie folosită având un rol important;
- Exteriorizarea uterului în timpul cezarienei contribuie la creşterea numărului de tumori ovariene descoperite incidental şi tratate în acelaşi timp operator, printr-o foarte bună vizualizare a organelor genitale;
- În cazul descoperirii unei tumori ovariene asociate sarcinii fără semne de malignitate se recomandă chistectomia, unde este posibil; rezecţia parţială de ovar, ovarectomia şi anexectomia rezervându-se cazurilor severe;
- Ne surprinde ignoranţa populaţiei faţă de accesarea serviciilor medicale. Doar 19,16% au efectuat controalele periodice recomandate;
- Abordul patologiei ovariene suspecte de malignitate trebuie făcută într-o echipă pluridisciplinară care să cuprindă alături de obstetrician, ultrasonografist specialist, chirurg oncolog, anestezist şi neonatolog. Aceasta pentru ca decizia individualistă să răspundă celor mai bune interese ale mamei şi fătului;
- La finalul studiului consider utilă elaborarea unui protocol clinic de diagnosticare şi apoi monitorizare a patologiei ovariene asociate sarcinii pentru a minimiza riscurile.

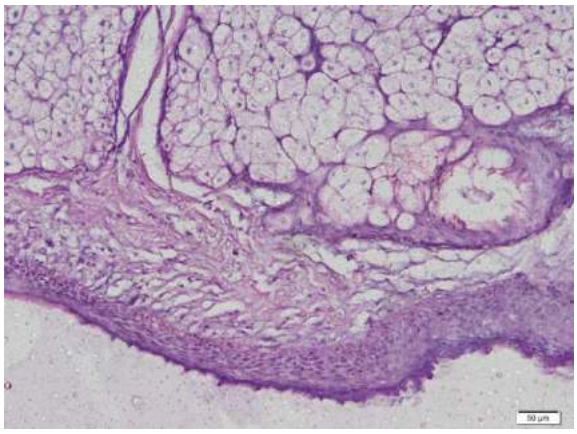
In continuare am efectuat o sinteză a imaginilor din arhica proprie care să surprindă principalele aspecte redate în teză, accentuându-se elementele de noutate şi cele originale. Totodată, o mai bună înţelegere a opţiunilor de tratament reiese din abordul individualizat pe care îl susţin în prezenta teză şi din prezentarea unor cazuri clinice deosebite, imagini din prezentările acestora fiind incluse în sinteza următoare.

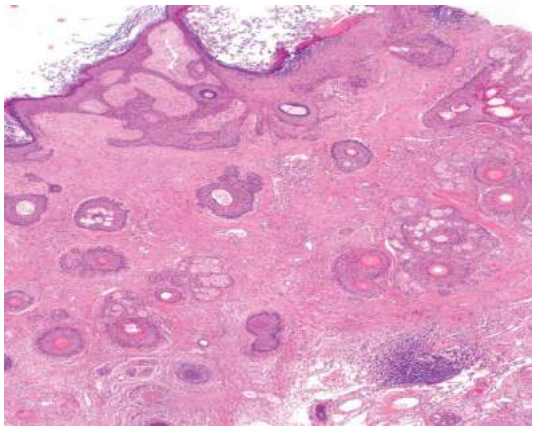


Imaginea 14: Aspect intraoperator de chist ovarian drept (tehnica chirurgicală folosită pentru operaţia cezariană este tehnica Vejnovic adaptată). Prin exteriorizarea uterului se evidenţiază foarte bine ovarele şi se pun în evidenţă eventualele situaţii patologice. [imagine din arhiva proprie]

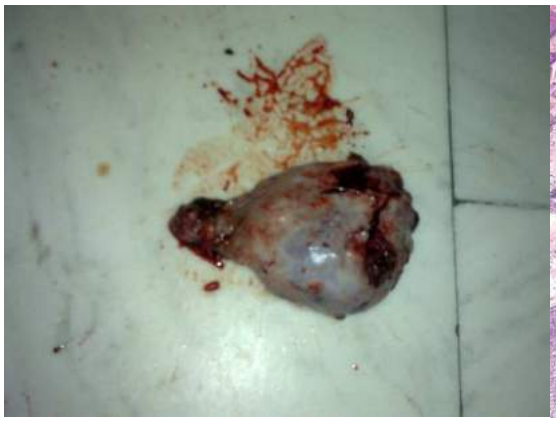


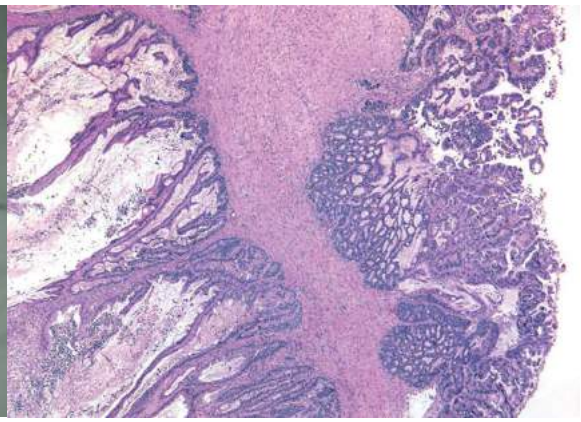
Imaginea 18 (stânga): Imagine intraoperatorie a unui chist ovarian dermoid stâng [imagine din arhiva proprie] şi ***Imaginea 19 (dreapta): Conţinutul chistului extirpat sugestiv pentru unul dermoid*** [imagine din arhiva proprie]



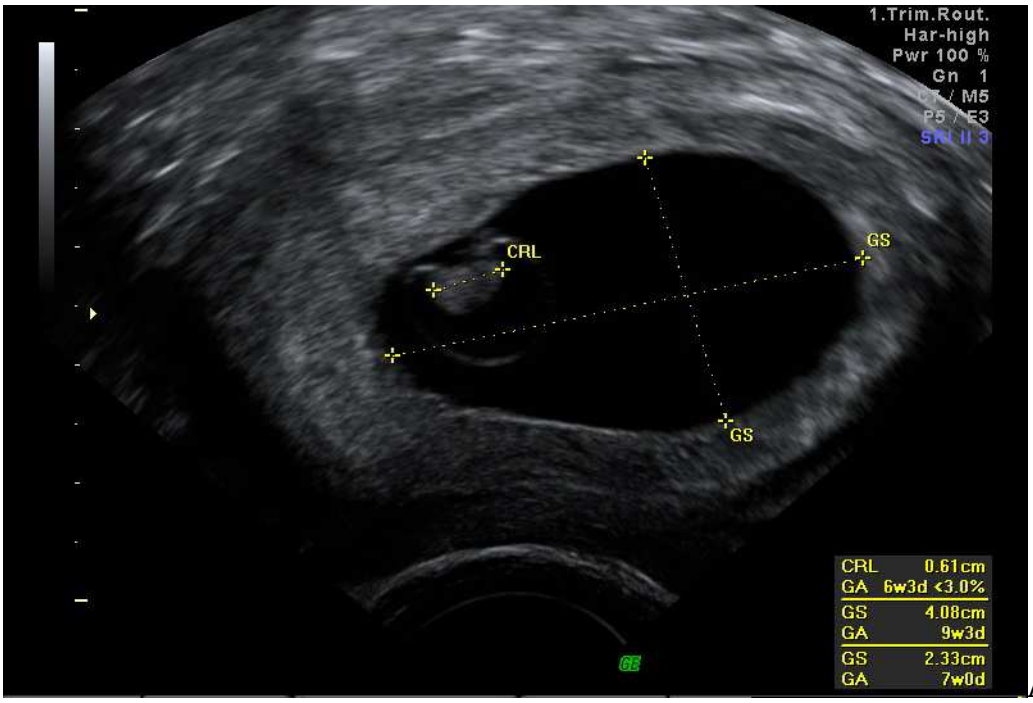


Imaginea 20 (stânga): Chist ovarian stâng. Aspect histopatologic în coloraţie HE sugestiv pentru chist dermoid care evidenţiază glande sebacee [imagine din arhiva serviciului de histopatologie] şi ***Imaginea 21 (dreapta): Chist ovarian stâng. Aspect histopatologic în coloraţie HE sugestiv pentru chist dermoid. Fire de păr, glande sebacee şi tegument prezent în peretele chistului*** [imagine din arhiva serviciului de histopatologie]

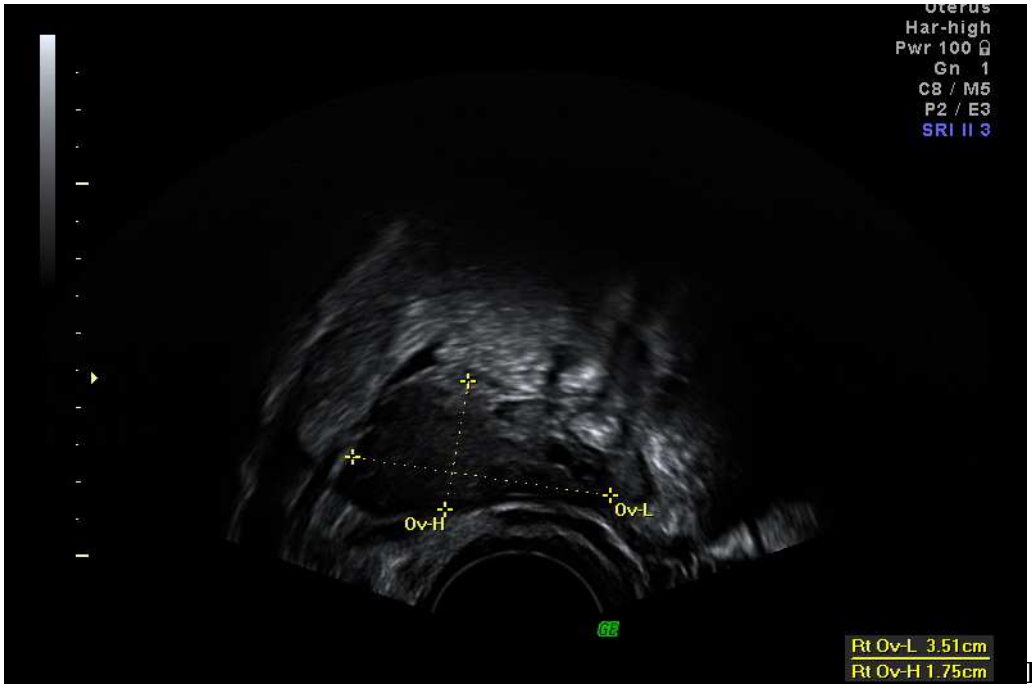




Imaginea 29 (stânga): Ovar drept extirpat cu aspect de chist dermoid [imagine din arhiva proprie] şi ***Imaginea 30(dreapta): Chistadenocarcinom mucinos papilifer. Aspect microscopic în coloraţie HE*** [imagine din arhiva serviciului de histopatologie]

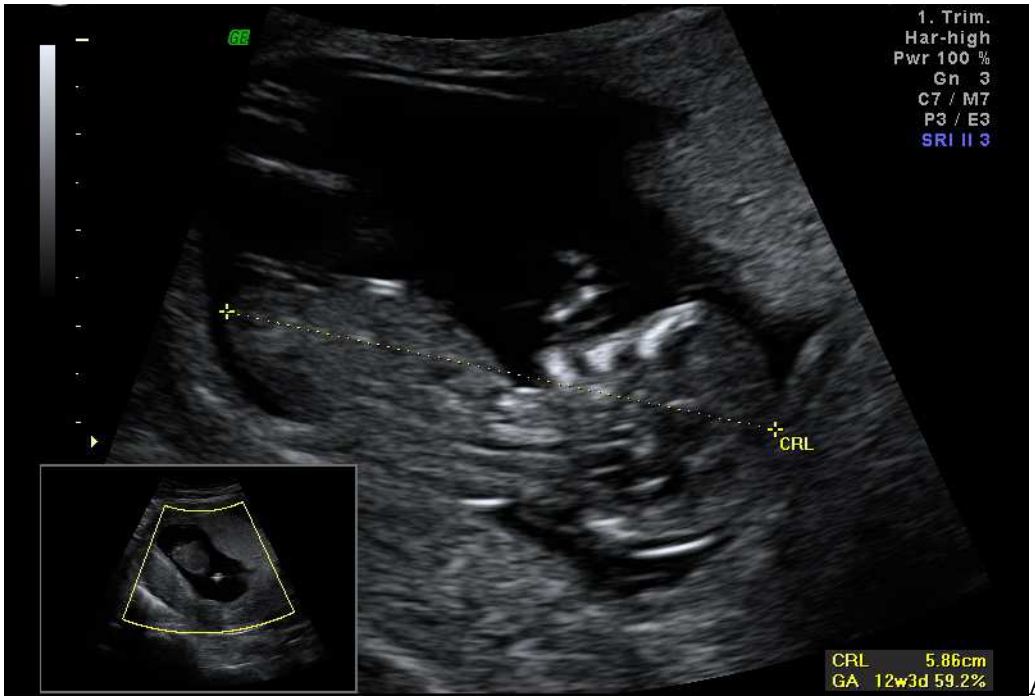


A

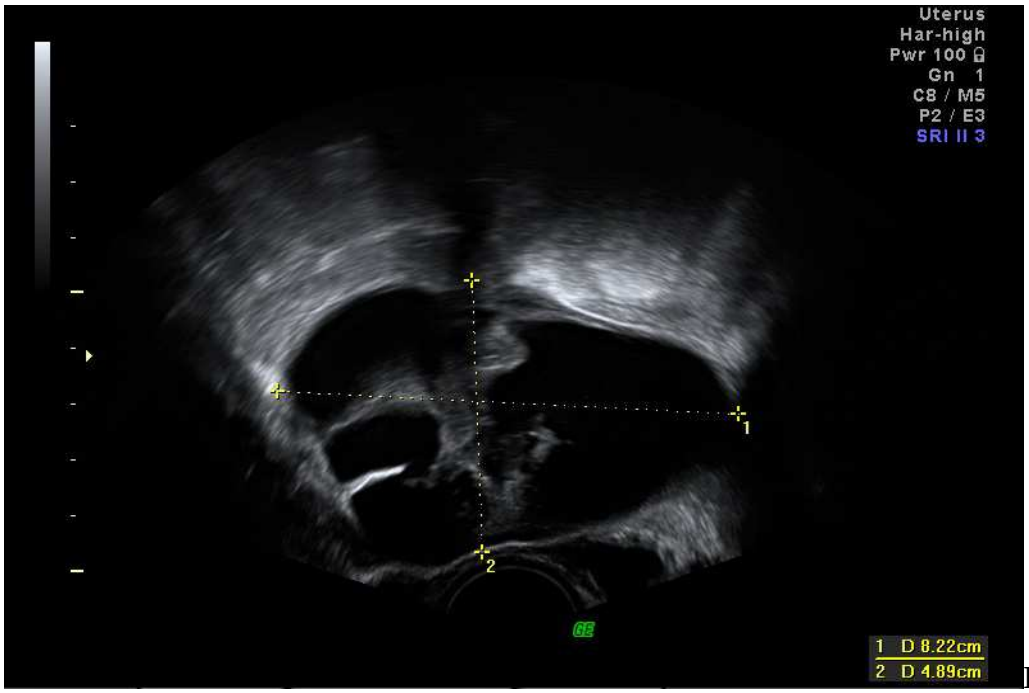


B

Imaginea 32: Sarcină 7 săptămâni ecografic cu corp galben de 35/17mm la o pacientă cu menstruaţie neregulată (amenoree de 9 săptămâni + 3 zile). A. Sarcină intrauterină de 7 săptămâni conform sacului gestaţional şi 6 săptămâni + 3 zile conform lungimii cranio-caudale. B. Corp galben de sarcină cu un diametru peste 3 cm. Sarcina a fost avortată spontan, ulterior dimensiunea ovarului drept fiind 22/19mm [imagini rezultate din studiu]

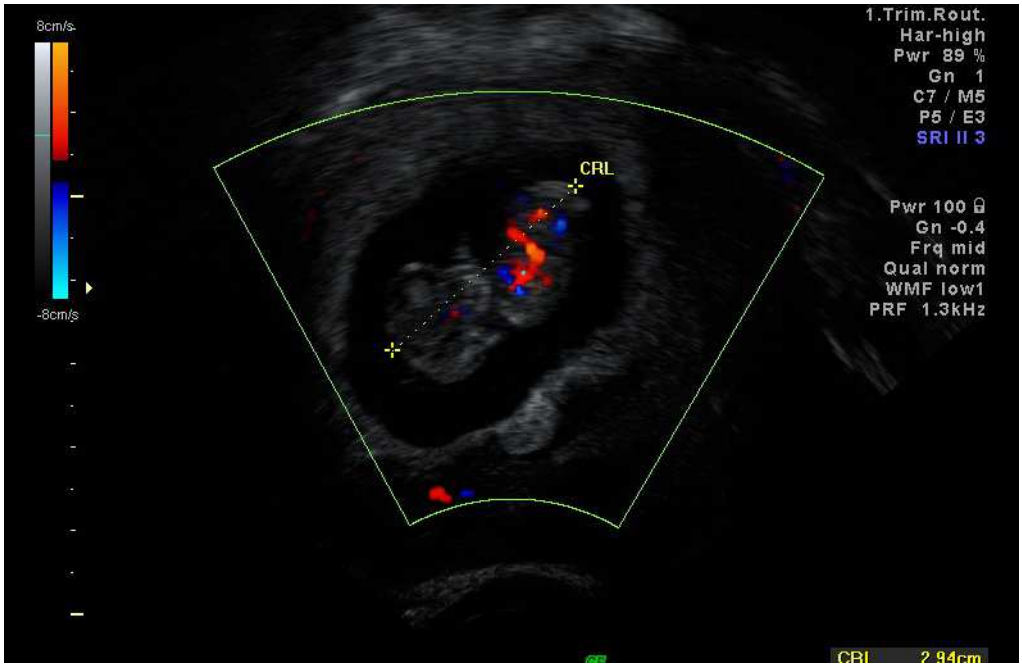


A

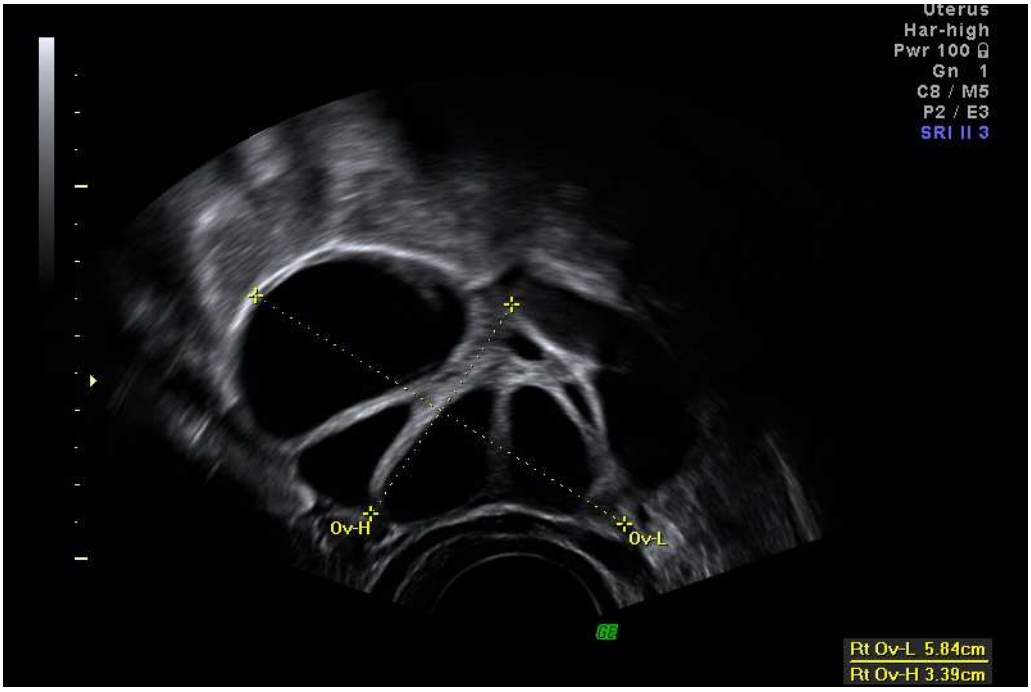


B

Imaginea 33: Sarcină 12 săptămâni cu chist dermoid stâng asociat sarcinii manageriat chirurgical în sarcină. A. Sarcină 12 săptămâni + 3 zile. B. Imagine ecografică sugestivă pentru un chist dermoid de 82/49mm. Pacienta a fost operată în sarcină, examenul histopatologic confirmând diagnosticul ecografic de chist dermoid [imagini rezultate din studiu]



A



B

Imaginea 34: Sarcină 9 săptămâni cu chist dermoid drept asociat sarcinii extirpat ulterior în timpul operaţiei cezariene. A. Sarcină ecografic corespunzătoare la 9 săptămâni de amenoree. B. Chist ovarian drept de 58/34mm. Pacienta a fost urmărită ecografic pe perioada sarcinii, nesemnalându-se creşteri semnificative în dimensiunile chistului. Ulterior acesta a fost extirpat în cezariană, buletinul histopatologic confirmând diagnosticul de chist dermoid. [imagini rezultate din studiu]

IV. SCHEMĂ DE DIAGNOSTIC PRECOCE ŞI MANAGEMENT CLINIC A PATOLOGIEI OVARIENE ASOCIATE SARCINII

Diagrama 2: Schemă de diagnostic precoce al patologiei ovariene în sarcină

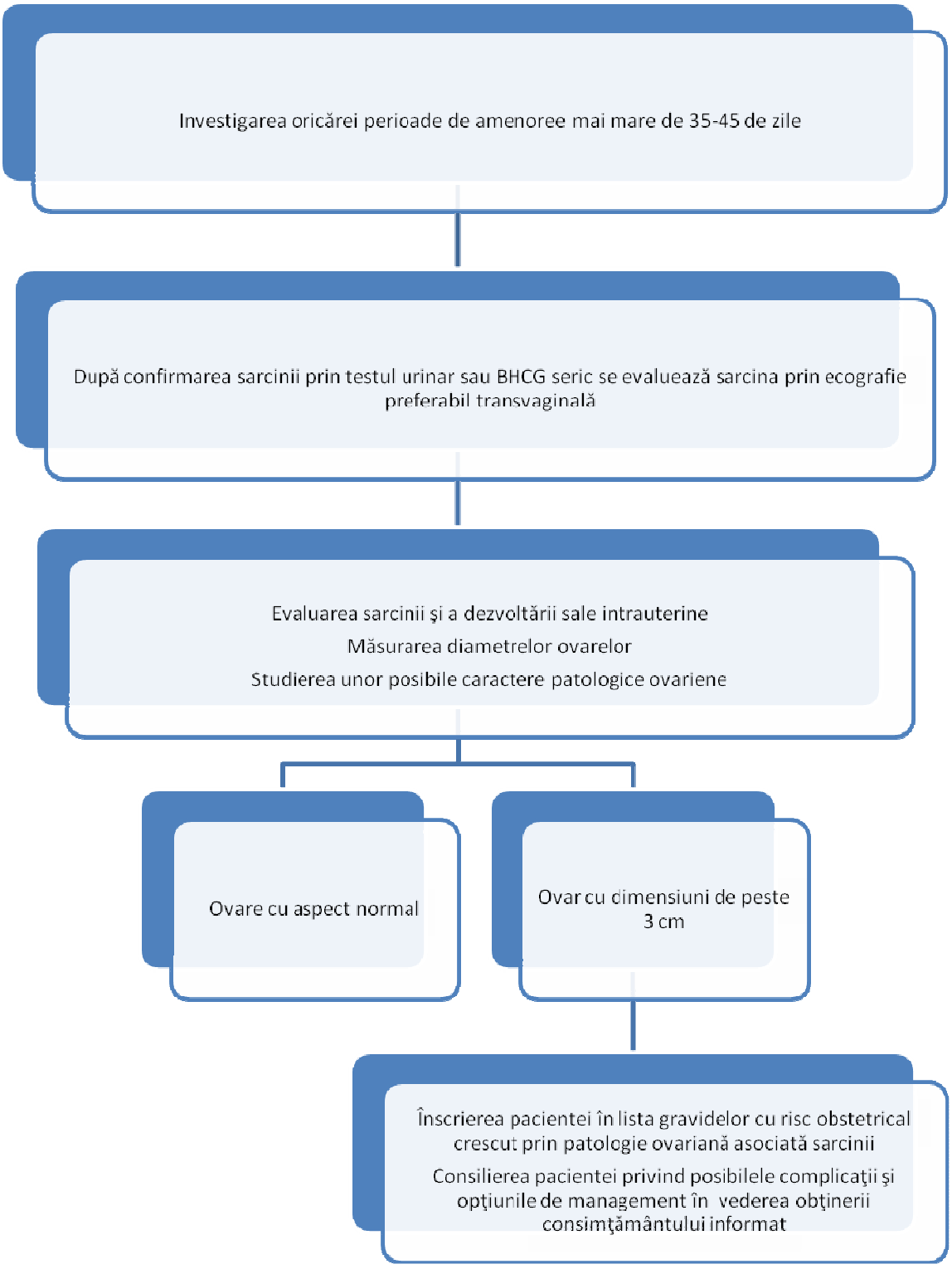
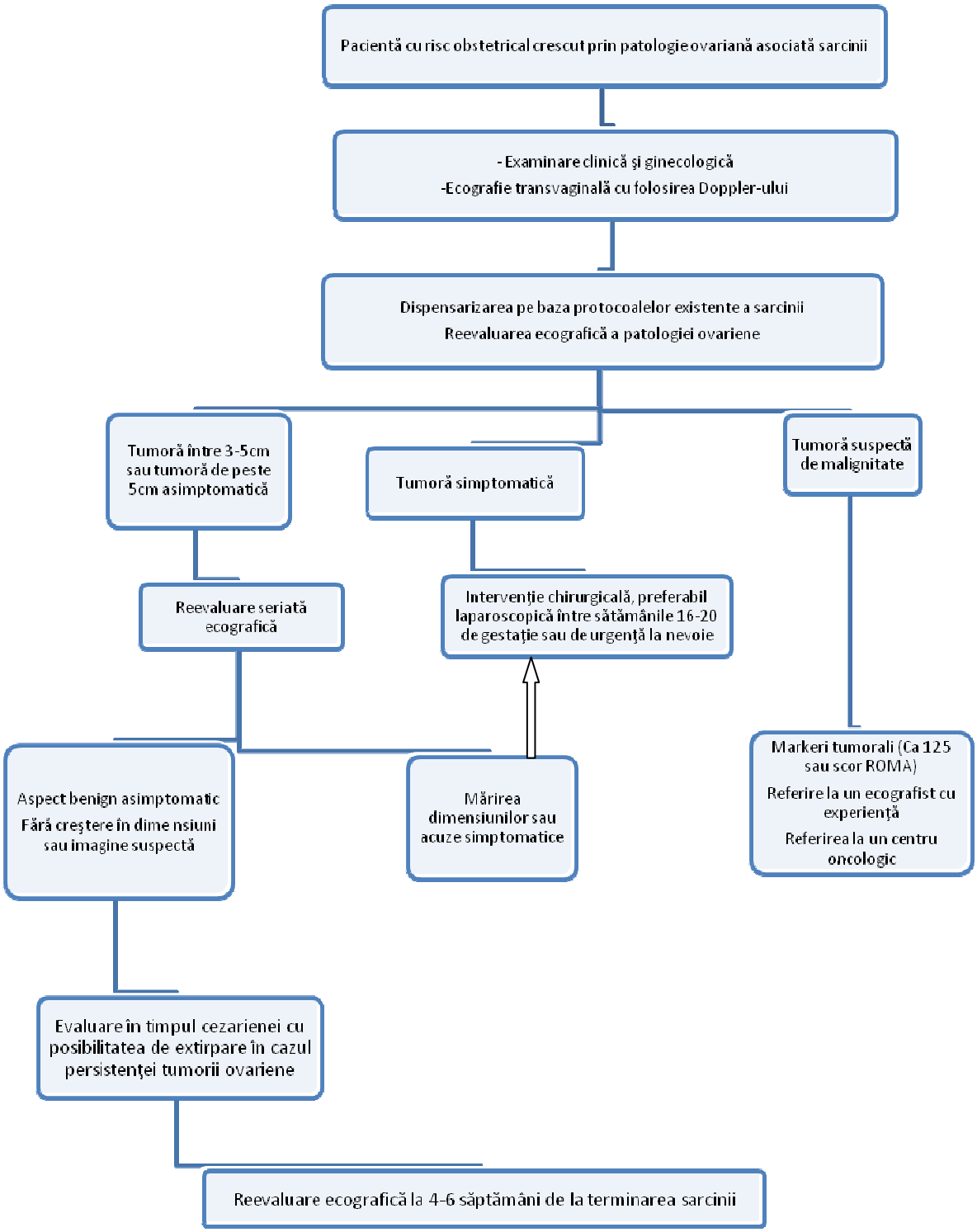


Diagrama 3: Schemă de management clinic al patologiei ovariene în sarcină



Concluzii generale

Capitolul de concluzii generale sintetizează esenţa şi cele mai importante aspecte rezultate în urma studiilor clinice întreprinse şi accentuează originalitatea şi noutatea contribuţiilor personale în domeniul ştiinţific. Marea majoritate a acestor concluzii, amplu prezentate în capitolul anterior, au fost validate de comunitatea ştiinţifică naţională şi internaţională, atât cu ocazia prezentărilor orale pe care le-am susţinut în ţară şi străinătate pe aceste teme, cât şi cu ocazia evaluării de către board-urile editoriale ale revistelor de circulaţie internaţională în care cercetarea a fost publicată. Sintetizând ampla activitate de studiu şi cercetare, principalele concluzii desprinse sunt:

1. Cercetarea clinică întreprinsă probează premiza conform căreia patologia ovariană benignă este una dintre cele mai frecvente afecţiuni ale femeii aflate la vârstă reproductivă care necesită tratament chirurgical. Diagnosticele histopatologice evidenţiază o atitudine posibil exagerată faţă de patologia ovariană, un procent însemnat de specimene anatomopatologice având caracteristici normale. Această atitudine va evita o eventuală transformare malignă ovariană, dar poate avea consecinţe negative asupra procesului de osteoporoză.
2. O contribuţie ştiinţifică importantă este demonstrarea faptului că patologia ovariană asociată sarcinii este frecventă mai ales în primul trimestru, de regulă aceasta necauzând complicaţii pe perioada sarcinii. Incidenţa mare a tumorilor ovariene în primul trimestru de sarcină de aprox 20% şi diferenţele faţă de alte cercetări se explică prin valorile de referinţă luate în considerare de studiu, lipsa studiilor clinice asupra acestei patologii în prima parte a sarcinii şi rata mare de rezoluţie spontană a acesteia până în trimestrul II de sarcină.
3. Ultrasonografia este de preferat pentru investigarea patologiei ovariene atât în timpul perioadei reproductive, cât şi după aceea. Ea poate fi completată prin alte metode imagistice (CT, RMN) şi markeri tumorali (CA 125, scor ROMA) în cazurile suspecte pentru malignitate. Sensibilitatea şi specificitatea ecografiei, dar mai ales avantajele metodei justifică aplicarea ei pe scară largă, chiar şi într-un eventual program de screening.
4. Ideea realizării unui program de screening imagistic pentru tumorile ovariene asociate sarcinii este una fezabilă, în condiţiile în care gravidele pot fi luate în evidenţă în primul trimestru de sarcină, cu ocazia primei ecografii pentru confirmarea stării de gestaţie, putându-se efectua şi o examinare a ovarelor, astfel încât să se selecteze o populaţie cu risc crescut pentru această patologie la care să se aplice un management adecvat. Sensibilitatea tehnicii

este una foarte bună în diagnosticul precoce al patologiei organice ovariene, mai ales prin folosirea transducerului endovaginal, dar prognosticul asupra eventualelor complicaţii ce pot apărea în sarcină este scăzută.

5. Rezultatele studiilor efectuate confirmă că patologia ovariană generează puţine complicaţii acute în sarcină, managementul acestora fiind chirurgical. În ceea ce priveşte tumorile maligne ovariene, s-a demonstrat că scăderea vârstei la diagnosticarea cancerului ovarian în Judeţul Arad (aprox 20% dintre cancerele ovariene au fost operate până la 40 de ani), corelată cu creşterea vârstei la procreere verifică ipoteza de lucru conform căreia tumorile ovariene maligne asociate sarcinii sunt influenţate de vârstă, posibilitatea apariţiei sale în sarcină sau a coexistenţei trebuind luată în considerare de către obstetrician, mai ales pentru tumorile borderline, a căror incidenţă a fost semnificativ crescută faţă de valorile raportate de alţi cercetători.

6. Persistenţa unui chist ovarian în trimestrul II de sarcină sugerează o tumoră organică, după cum demonstrează şi studiul ecografic efectuat. Se justifică tentarea unui management conservator, indicaţiile majore pentru intervenţie chirurgicală fiind puţine (apariţia complicaţiilor sau suspiciunea de malignitate).

7. Managementul conservator al tumorilor ovariene în sarcină poate beneficia, în special în primul trimestru, de aportul exogen de progesteron. Sunt necesare studii suplimentare multicentrice pentru cuantificarea beneficiului, în prezent consensul internaţional fiind că administrarea de progesteron este utilă în tratamentul ameninţării de avort, mai ales la sarcinile obţinute prin tehnici de reproducere umană asistată.

8. Rezultatele confirmă diagnosticul precoce al unor creşteri în dimensiune a ovarelor la sarcinile obţinute prin tehnici de reproducere umană asistată şi un procent mai mare de intervenţii chirurgicale pentru acestea în sarcină. Aceste rezultate nu au o putere statistică corespunzătoare, în studii neputând fi incluse un număr mare de astfel de cazuri, dar constituie o bună ipoteză pentru studii suplimentare.

9. Calea aleasă pentru abordul chirurgical în timpul sarcinii poate fi clasică sau laparoscopică, ea depinzând de gradul de urgenţă şi caracterele clinice şi ecografice ale tumorii. S-a demonstrat că nu produc consecinţe directe la mamă sau la produsul de concepţie, dar rămâne de analizat asocierea cu indicele uşor crescut de prematuritate la pacientele care au avut patologie ovariană operată pe parcursul sarcinii sau la naşterea prin cezariană.

10. Intervenţiile chirurgicale programate în timpul sarcinii trebuiesc efectuate prin participarea unei echipe pluridisciplinare cu experienţă în tratarea patologiei ovariene în

sarcină, de preferinţă într-un centru regional cu competenţă în oncologia ginecologică. În măsura posibilităţilor, cazurile simptomatice fără suspiciune de neoplasm se pot aborda minim invaziv laparoscopic între săptămâna 16-20 de gestaţie, iar pentru suspiciunea de neoplasm ovarian este preferabil abordul clasic chirurgical în vederea limitării diseminării tumorale. Nu am putut certifica beneficiul tocolizei profilactice, administrarea de astfel de substanţe rămânând la latitudinea echipei de medici curanţi.

11. Lipsa de adresabilitate a pacientelor, asistenţa prenatală deficitară şi inexistenţa unor ghiduri clinice care să statueze conduita în tumorile ovariene asociate sarcinii fac imposibil diagnosticul acestora precoce şi instituirea unui management adecvat. Diagnosticul incidental al acestei patologii este posibil în timpul sarcinii, prin complicaţii, sau mai frecvent în timpul naşterii, prin operaţie cezariană, la cazurile asimptomatice. Rezultatele studiilor relevă rolul mare jucat de operaţia cezariană în diagnosticul incidental al tumorilor ovariene, în condiţiile creşterii indicelui acestei operaţii la nivel global şi în special în Vestul României, confirmând această ipoteză.

12. Creşterea indicelui de cezariană reprezintă o problemă importantă de sănătate publică cu implicaţii medicale, psihologice şi socio-economice greu de intuit pentru viitorul obstetricii contemporane. Devine astfel imperios necesară folosirea unei tehnici cât mai bune pentru această operaţie, care să reducă riscurile pe termen scurt, mediu şi lung ale acestei intervenţii chirurgicale.

13. Rezultatele implementării tehnicii de cezariană Vejnovic în România sunt deosebit de bune, ea fiind acceptată şi utilizată într-o proporţie tot mai mare atât în clinica noastră, cât şi în clinici similare din Vestul ţării. Sunt necesare studii suplimentare multicentrice pentru a putea evalua dacă varianta propusă de colectivul nostru redacţional aduce beneficii suplimentare tehnicii originale, noi comunicând importanţa adaptării propuse în managementul patologiei ovariene asociate sarcinii.

14. Tehnica exteriorizării uterului în cezariană este confirmată a fi unul dintre factorii principali în diagnosticarea intraoperatorie a patologiei ovariene; în centrele în care nu se practică, rata de diagnosticare a tumorilor ovariene în cezariană fiind extrem de mică, în lipsa unei inspecţii riguroase a pelvisului. Un concept original prezentat în teză este adaptarea unei tehnici inovative de cezariană şi studierea rezultatelor implementării ei.

15. Este necesar un acord informat preoperator asupra deciziei terapeutice în cazul diagnosticării incidentale a unor tumori ovariene, cu posibilitatea implicării active a pacientei în decizia intraoperatorie în caz de anestezie de conducere.

16. Tipurile histopatologice identificate corespund celor din literatura de referinţă internaţională, chistul dermoid fiind cel mai frecvent diagnostic. Surprinde numărul relativ mare de cazuri cu patologie borderline.

17. Schema de diagnostic precoce şi management al tumorilor ovariene asociate sarcinii propusă la finalul tezei şi aplicată în urmărirea pacientelor studiate necesită studii suplimentare în vederea optimizării şi dezvoltării unui ghid clinic, putându-se atinge astfel deziderатul unui management adecvat de la diagnosticul precoce, la raportarea standardizată a datelor, la o conduită corespunzătoare pe parcursul sarcinii şi naşterii, pentru ca în final atât mama, cît şi fătul să fie corect trataţi.

Bibliografie selectivă

1 Alpa M N, Schmeler K: *Adnexal Masses in Pregnancy.* Perinatology, 2012; 1 (2): 13-21

2 Babu KM, Navneet Magon: *Uterine Closure in Cesarean Delivery: A New Technique*. N Am J Med Sci, 2012; 4 (8): 358–361.

3 Ballard CA: *Ovarian tumors associated with pregnancy termination patients.* Am J Obstet Gynecol,1984; 154 (4): 384-387

4 Berek JS, Crum C, Friedlander M: *FIGO Cancer Report 2012: Cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2012; 119: 118–129

5 Chervenak FA, Chervenak JL: *Probleme medico-legale în ecografia ginecologică şi obstetricală* în *Tratat de ultrasonografie in obstetrica si ginecologie*, a treia editie. Bucuresti, Editura Medicala Amaltea, 2012: 64-68

6 Dede M, Yenen MC, Yilmaz U et al: *Treatment of incidental adnexal masses at cesarean section: a retrospective study. Int J Gynecol Cancer, 2007; 17: 339-341*

7 Depp R: *Cesarean Delivery*. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: *Normal and Problem Pregnancies*, Fourth Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002: 539-606

8 Dodd JM, FlenadyV,CincottaR,CrowtherCA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004947

9 Dodd JM, Anderson ER, Gates S:*Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section*. Cochrane Database Syst Rev, 2008; 16 (3)

10 Dyson RD: *Cesarean Delivery: Surgical Techniques – The Fifteen Minute Cesarean Section*. in: Salim R (Ed): *Cesarean Delivery*. InTech Europe, 2012

11 Ferrazzi F, Zanetta G, Dordom D, Mezzopane R, Lissoni G: *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997; 10: 192-197

12 Foradada Morillo C, Costa Canals L: *Caesarean Section* In Carrera JM, Carbonell X, Fabre E: *Recommendations and guidelines for perinatal medicine*. Barcelona, Matres Mundi, 2007: 272-282

13 Gonzaley R: *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered at risk of preterm birth.* WHO Reproductive Health Library; http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/preterm_birth/cd004947_gonzalezr_com/en/

14 Graves CR, Parker L: *Ovarian tumors complicating pregnancy* in Rock JA, Jones HW: *Te Linde's operative ginecology*, 10th Edition. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2008: 842-853

15 Guariglia L, Conte M, Are P, Rosati P: *Ultrasound-guided fine needle aspiration of ovarian cysts during pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1999; 82 (1): Pages 5-9

16 *Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy*. ACOG Committee Opinion, 2004, 299; www.acog.org

17 Hamar BD, Saber SB, Cackovic M, et al: *Ultrasound evaluation of the uterine scar after cesarean delivery: A randomized controlled trial of one- and two layer closure*. Obstet Gynecol, 2007; 110: 808–13

18 Horowitz NS: *Management of adnexal masses in pregnancy. Clin Obstet Gynecol*, 2011; 54 (4): 519-527

19 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010.* National Cancer Institute, Bethesda,2013; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site

20 Institutul Naţional De Sănătate Publică, Centrul Naţional De Statistică şi Informatică în Sănătate Publică: *Comparaţii internaţionale privind statistica demografică şi sanitară*, 2012: 7-50

21 Koo YJ, Kim TJ, Lee JE, et al: *Risk of torsion and malignancy by adnexal mass size in pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011; 90: 358-361

22 Leiserowitz GS: *Managing Ovarian Masses During Pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey*,2006; 61 (7): 463-470

23 Lachlan de Crespigny: *Laparoscopic ovarian surgery- preoperative diagnosis and imaging* în Sutton C, Diamond Michael P: *Endoscopic surgery for gynaecologists.* WB Saunders Company Ltd, Philadelphia, 1993: 123-133

24 Mahomed K: *Nonmalignant gincology* in James DK, Weiner CP, Steer PJ, Gonik B: *High risk pregnancy*. 3rd Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 1248-1258

25 Munteanu I: *Intervenţii chirurgicale în sarcină (asociate operaţiei cezariene)* în Munteanu I: *Tratat de obstetrică*, Ediţia II-a. Editura Academiei Române, Bucureşti, 2006: 636-640

26 Munteanu I: *Operaţia cezariană* în Munteanu I: *Tratat de obstetrică.* Ediţia II-a, Editura Academiei Române, Bucureşti, 2006: 591-623

27 Nanu D, Sucu R: *Operatia cezariana* In*: Ghiduri Clinice pentru Obstetrica si Ginecologie.* Tiparit la R A Monitorul Oficial, Bucuresti, Oscar Print, 2011

28 Oană Cornelia: Teza de doctorat- *Contribuţii la creşterea indicelui de fertilitate prin chirurgie funcţională clasică şi laparoscopică*, Timisoara, 2008: 6-10, 46-57, 61-78, 90-105. 111-112 127-214

29 Sassone AM,Tımor Tritsch IE, Artner A et al: *Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease:evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy*. *Obstet Gynecol*, 1991; 78: 70-76

30 Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME: *Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation*. *Obstet. Gynecol*,2005; 105: 1098–1103

31 Shahrzad Ehdaivand: *WHO Classification of Ovarian Neoplasms*, Revised: 24 March 2013, last major update May 2012, Copyright: (c) 2003-2013; PathologyOutlines.com, Inc

32 Sherard GB III, Hodson CA, Williams HJ, Semer DA, Hadi HA, Tait DL: *Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience*. Am J Obstet Gynecol, 2003; 189: 358–362

33 Usui R, Minakami H, Kosuge S, et al: *A retrospective survey of clinical, pathologic, and prognostic features of adnexal masses operated on during pregnancy*. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000; 26 (2): 89–93

34 Vejnovic T, Grahovac M, Veselovski A, et al: *Surgical wounds complications in two different techniques of a cesarian section*. HealthMed; 2011; 5 (6): 1754

35 Vejnović TR, Costa SD, Ignatov A: *New Technique for Caesarean Section.Die Entwicklung einer modifizierten Technik für eine Sectio caesarea*. Geburtsh Frauenheilk 2012; 72: 840–845

36 Vejnović TR: *Cesarean delivery-Vejnović modification*. Srp Arh Celok Lek, 2008; 136 (2): 109-15

37 Volkan Ulker, Ali Gedikbasi, et al: *Incidental adnexal masses at cesarean section and review of the literature. J. Obstet. Gynaecol. Res, 2010;* 36 (3): 502-505

38 Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA: *Progestogen for treating threatened miscarriage*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 12; http://summaries.cochrane.org/CD005943/progestogen-for-treating-threatened-miscarriage#sthash.ZCla3Hnj.dpuf

39 Wang PH, Chao HT, Yuan CC,et al: *Ovarian tumors complicating pregnancy:emergency and elective surgery*. J Reprod Med, 1999; 44: 279

40 Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, et al: *A prospective study of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy*. *BJOG*, 2003; 110: 578-583

LISTA ARTICOLELOR ŞTIINŢIFICE PUBLICATE DIN TEZĂ

vi. **FURĂU CRISTIAN GEORGE, CIOBANU GHEORGHE, FURĂU GHEORGHE, DAŞCĂU VOICU, ONEL CRISTINA, TATARU ANA LIANA, STĂNESCU CASIANA**: *Ovarian Pathology Surgically Removed in Pregnancy. A Ten Years Retrospective Analysis Based in Histopathological Diagnosis*. Medical Connections Volume 8, Nr. 4, December 2013, pp 31-36 (FURĂU CRISTIAN GEORGE, CIOBANU GHEORGHE, FURĂU GHEORGHE, DAŞCĂU VOICU, ONEL CRISTINA, TATARU ANA LIANA, STĂNESCU CASIANA: Patologia ovariană tratată chirurgical în timpul sarcinii. Analiză retrospectivă pe 10 ani bazată pe diagnosticul histopatologic. Conexiuni Medicale, Volum 8, Nr. 4, Decembrie 2013, pp 91-96)

vii. **CRISTIAN FURĂU, GHEORGHE FURĂU, VOICU DAŞCĂU:** *The Influence Of 21st Century Society In Choosing The Modality Of Delivery- A Retrospective Study Over Deliveries Assisted In The "Dr. Salvator Vuia" Clinical Hospital For Obstetrics- Gynecology Of Arad Between 1984-2011.* Acta Medica Transilvanica, anul XVIII, nr. 3, September 2013 (CRISTIAN FURĂU, GHEORGHE FURĂU, VOICUDAŞCĂU: *Influenţa societăţii secolului XXI asupra alegerii modalităţii de naştere- Studiu retrospectiv asupra naşterilor asistate în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Dr. Salvator Vuia" din Arad în perioada 1984-2011.* Acta Medica Transilvanica, anul XVIII, nr. 3, September 2013)

viii. **CRISTIAN FURAU; GHEORGHE FURAU; VOICU DASCAU; GHEORGHE CIOBANU; CRISTINA ONEL; CASIANA STANESCU**: *Improvements in Cesarean Section Techniques: Arad's Obstetrics Department Experience in Adapting the Vejnovic Cesarean Section Technique*. Maedica, Volume 8 (11), No. 3, 2013

ix. **FURAU CRISTIAN, CIOBANU GHEORGHE, CRAINA MARIUS, FURAU GHEORGHE**: *Management of adnexal mass during cesarean section- advantages of exteriorizing the uterus technique seen in a twelve year retrospective study.* Recent Researches in Medicine and Medical Chemistry.WSEAS Press, Kos Island July 14-17, 2012, pp 254-258, ISSN: 1770-5125, ISBN: 978-1-61804-111-1

x. **GHEORGHE FURAU; VOICU DASCAU; CRISTIAN FURAU; LUCIAN PAIUSAN; ADRIANA RADU; CASIANA STANESCU**: *Gynecological Cancer Age Groups*
at the "Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynecology Hospital during the 2000-2009
Period. Maedica, Volume 6 (9), No. 4, 2011

LISTA DISTINCŢIILOR ŞI PREMIILOR OBŢINUTE ÎN URMA DISEMINĂRII REZULTATELOR ORIGINALE

1. **Scrisoare de recomandare** din partea Fundaţiei Ştiinţifice „Egon and Ann Diczfalusy”
2. **Premiul:** „*Young scientist award*”, November 2011, Szeged, Ungaria (oferit de Fundaţia Ştiinţifică “Egon and Ann Diczfalusy”)
3. **Best Paper of OBSTETRICS and GYNAECOLOGY:** „*Management of Adnexal Masses during Cesarean Section - Advantages of Exteriorizing the Uterus Technique Seen in a Twelve Year Retrospective Study*” by Furau Cristian, Ciobanu Gheorghe, Craina Marius, Furau Gheorghe, Kos Island, 14-17 July 2012
4. **Best poster award,** at the 4th annual Symposium of the Diczfalusy Foundation for Reproductive Health, Stockholm, Suedia, 16 September, 2010
5. **Best poster prize** at the 3rd annual Symposium of the Diczfalusy Foundation for Reproductive Health, 11 November, 2009, Szeged, Ungaria

“VASILE GOLDIŞ” WESTERN UNIVERSITY OF ARAD

FACULTY OF MEDICINE, PHARMACY AND DENTAL MEDICINE

SPECIALTY: RADIOLOGY

ABSTRACT OF DOCTORAL THESIS

Scientific coordinator:

Professor CIOBANU GHEORGHE, PhD

PhD candidate:

Furău Cristian George

Arad

2014

“VASILE GOLDIŞ” WESTERN UNIVERSITY OF ARAD

FACULTY OF MEDICINE, PHARMACY AND DENTAL MEDICINE

SPECIALTY: RADIOLOGY

DOCTORAL THESIS

EARLY DIAGNOSIS OF OVARIAN TUMORS IN PREGNANCY AND THEIR MANAGEMENT

Scientific Coordinator:

Professor CIOBANU GHEORGHE, PhD

PhD Candidate:

Furău Cristian George

Arad

2014

To my family

For their understanding and their support

and

to my mentor,

Professor Egon Diczfalusy,

For the confidence and perspective he offered to me

Motto:

*„Knowing humankind shall not be perfect, but it is indefinitely perfectible." (**Gunter Blobel**).*

Indeed what Science does „is to indefinitely perfect the knowledge of humankind."
*(**Egon Diczfalusy**).*

„**The creations of our mind should be a blessing, not a curse to mankind**"

*(**Albert Einstein**)*

*„Every painter paints himself" (**Leonardo da Vinci**),*

and „Reliable scientific proofs reflect by extension the researcher's system of values"
*(**Egon Diczfalusy**)*

CONTENTS OF THE DOCTORAL THESIS

INTRODUCTION

Tumor pathology is one of the priority areas of medical research today. Benign ovarian tumors are the most common pathology requiring surgery in women during the fertile period. The incidence of this disease is higher if you take into account patients who go to the gynecologist for functional cysts with spontaneous regression and persistent ovarian cysts, for most of them no surgical treatment being required. In what concerns ovarian tumors in pregnancy, the literature conveys incidence values between 1:81 and 1:2500 cases. Great differences were reported by authors due to the fact that most of these ovarian cysts that may be diagnosed during the first trimester of pregnancy regress spontaneously or they do not generate major complaints and they shall represent incidental findings during the caesarean section (Munteanu, 2006). Only a small percentage of these will generate clinical symptoms, few develop complications (torsion, bleeding, compression and rupture) and even fewer might become malignant, but in this situation the mother's life may be endangered, which is an additional argument for this paper.

Development of radio-imaging and of ultrasound in particular represented a crucial step in the antenatal diagnosis of fetal and maternal pathology and complications, which may challenge the modern obstetrics' goal: a happy and healthy mother, a normal newborn, a fulfilled family, a balanced society. Ultrasonographic diagnosis techniques and early detection of ovarian cysts during the first trimester of pregnancy have made possible to develop a management that includes both surgical techniques capable of treating ovarian pathology and at the same time to enable pregnancy to be carried on. Progress and development of minimally invasive surgery, especially the evolution of laparoscopic technique has enabled the approach of this pathology with very good results both for the mother and fetus.

The thesis aimed at the following purposes: to document the actual situation of the ovarian pathology associated with pregnancy in Arad County and to consider the opportunity to implement a screening program of this pathology; to assess the role of traditional and laparoscopic surgical technique in pregnancy, to test the influence of normal delivery and caesarean section in the diagnosis and management of related adnexal pathology, and finally, the challenge of this thesis is to elaborate a management plan of ovarian pathology associated with pregnancy intended for the practical use obstetricians.

The paper includes in its structure chapters referring to: known theoretical aspects on ovarian pathology in general and especially in pregnancy, the role of imaging in monitoring pregnancy and early diagnosis of adnexal masses associated with pregnancy; personal research on the incidence, diagnosis, complications and management of ovarian pathology in pregnancy, in order to later develop a prospective imaging research on a significant number of patients in order to assess the feasibility of implementing a screening program for ovarian pathology in pregnancy. The personal research materialized by proposing and documenting a clinical management plan for ovarian pathology associated with pregnancy, based on early imaging diagnosis, active monitoring during pregnancy and, especially in the absence of complications, on the therapeutic treatment during the caesarean section, whose innovative technique was presented in the paper. Particularly complex cases and especially ovarian neoplasm suspicions associated with pregnancy require a multidisciplinary professional team, while psychological aspects raised by the pathology sometimes needs to be analyzed together with a psychologist, a customized couple counseling being useful.

The originality and contributions to scientific progress were highlighted throughout the entire paper and it summarized the results of the conducted research work. The approach of the research and the application of an innovative and revolutionary surgical technique, the development of a clinical management plan of ovarian pathology during pregnancy were just some of the achievements, all of these providing answers to the issues generated by the thesis, but which may also be used for the development and substantiation of new studies in the field.

I. CURRENT STATUS OF KNOWLEDGE

The chapter synthetically approaches by its four sub-chapters relevant data from literature regarding the topic under research. The sub-chapter entitled "Anatomical and functional interrelationships of female genitalia" presents theoretical notions of embryology, anatomy and those regarding the way in which the hypothalamic-pituitary-ovarian axis functions and it points out the importance of knowing such, in order to understand the physiological development of ovaries and in order to be able to detect any pathophysiological changes.

The sub-chapter entitled "Pathophysiology and Pathological anatomy of ovarian tumors' aimed at the epidemiology of ovarian tumors and it provided a most recent classification of such, developed by the World Health Organization, which has been applied in the development of the researches. This sub-chapter also summarized the anatomopathological and pathophysiological characteristics of the main types of ovarian tumors, while the following, entitled "Characteristics of ovarian tumors management in pregnancy", presented the characteristics of diagnosis determination, the role of tumor markers in general and their application in pregnancy, as well as management options proposed by medical literature.

The last sub-chapter, "Imaging of ovarian tumors," approached methods of radiological investigation of ovarian tumors in pregnancy, from the displayed theoretical data clearly resulting the importance of ultrasound in pregnancy and the possibility of its application in pregnancy. Aspects related to ultrasound safety in pregnancy and possible side effects are not to be neglected either, nor the medical and legal aspects and the need to develop clinical guidelines to protect the surgeons against the ever more frequent medical malpractice allegations. The images used came to complete the data presented.

II. PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. WORKING HYPOTHESES

1. 1. Motivation and objectives of the research

Ovarian tumor pathology has raised the interest of many researchers, but this thesis was among the very few that approached this type of pathology in the context of pregnancy. The topic is generating controversy in obstetrics - the management of ovarian tumors in pregnancy and it attempted to research a goal of current medical practice - early ultrasound clinical diagnosis.

This topic has been a major point of interest for me, the first research in this area being conducted when presenting my graduation thesis (2008), being motivated by a series of consecutive clinical cases with ovarian pathology surgically treated in pregnancy. The findings of the first researches were required by a multi-angle and multidisciplinary approach of the pathology in the context of an early determined clinical diagnosis.

I have defined a number of specific objectives to achieve the purpose of the paper, which I have grouped in two stages.

In the first stage, through an extensive retrospective documentation, I have shaped and placed the ovarian pathology associated with pregnancy in the context of ovarian pathology treated in the maternity hospital from Arad, aiming at the following specific stage objectives:

- Determination of the number of ovarian pathology cases surgically treated in the maternity hospital from Arad;
- Research on ovarian cancer and particularly, the cases that emerge on reproductive ages, in correlation with pregnancy;
- Determination of the number of ovarian pathology cases associated with pregnancy surgically treated and the histopathological types which have been found;
- Assessments of the possibility of ovarian tumors associated with pregnancy to become malignant;
- Analysis of specific associations between ovarian pathology and a number of social and economic, physiological and pathological personal factors of patients;
- Study of the influence of the modality of delivery on incidental diagnosis and the management of ovarian tumors associated with pregnancy;
- Highlight of management options depending on used surgical technique;
- Research on the influence of ovarian pathology associated with pregnancy on premature birth;
- Study on the differences between newborns delivered by mothers with ovarian pathology associated with pregnancy and the general population.

In the second stage, the specific objectives aimed at by the conceived prospective study, were represented by:

- Assessing the actual incidence of ovarian pathology associated with pregnancy by using ultrasound during the first trimester for the purpose of evaluating the ovaries and pregnancy of patients;
- Studying the differences resulted from the use of transvaginal and transabdominal ultrasound investigation in diagnosing ovarian pathology in pregnancy;
- Analyzing the influence of hereditary and collateral, personal, physiological and pathological background, height, weight, the modality of achieving pregnancy and its evolution on the management of ovarian pathology associated with pregnancy;
- Studying the management of these patients based on the results of previously conducted researches;

- Comparing the methods of treatment applied to patients with ovarian tumors associated with pregnancy in the 1st and 2nd trimester, but also on child delivery; the focus is on choosing the type of surgical intervention: classical or laparoscopic;
- Developing and testing a management plan of cases with ovarian pathology associated with pregnancy;
- Assessing the useful character of a screening program for this pathology;

1. 2. Premises and working hypotheses

The relevance of the topic under research and the manner in which the thesis was conceived reflected the analytical process underlying it and the intensive research work I have conducted. The thesis first answered theoretical questions: what are ovarian tumors and how can they emerge?, How do they manifest?, What anatomopathological variants they display?, Which are the most frequent types of ovary cancers and which are their characteristics?, How can ovarian pathology in general and particularly in pregnancy be diagnosed and ultimately treated? etc; while it later analyzed the premises and specific and particular hypotheses encountered in the clinical practice in Arad and also in the European region, also integrating the socio-economic context, pre-existing medical or related conditions in the clinical data obtained.

Diagnosing ovarian tumors has become much easier with the progress of radio-imaging, a high quality ultrasound service being absolutely necessary both for monitoring pregnancy and for evaluating a pelvic mass, ultrasound representing the method of choice in pelvic pathology imaging. The development of the endovaginal transducer has represented a major breakthrough, avoiding the discomfort caused by the need for a full bladder to assess the ovaries and offering a resolution and image quality superior to that of transabdominal transducer. *(Komodiki, 2006)*

The main premise that led to the development of this thesis was that benign ovarian pathology is the most frequent pathology requiring surgical correction in women in their fertile age, thus being a public health issue and generating interest from health insurance companies.

Consulted medical literature described in multiple instances the associated ovarian pathology based on complications it may generate (torsion, rupture, bleeding, compression) or only based on the accidental detection during surgical interventions for other pathologies. Taking into account that ovarian pathology complicates rather rarely, I have decided that an

important prerequisite for drafting the paper was the analysis of ovarian pathology diagnosed incidentally and based on complications. Working hypotheses which came to explore this premise were: *the modality to terminate the child delivery process will influence the number of cases incidentally diagnosed; complications of ovarian pathology associated with pregnancy are rare, but may be life-threatening to the mother and fetus.*

Taking into account that, in our clinic uterine exteriorization during cesarean section has had a long tradition, the premise was easily noticeable and a new working hypothesis was taking shape: *The technique of cesarean section influences incidental discovery of ovarian pathology during the delivery process*. By comparatively studying the ovarian pathology discovered during cesarean sections between Dr. Salvator Vuia" Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital from Arad and Bega Clinical Hospital from Timisoara, a well-documented response has been attempted.

An important premise was given by the insufficient data on the management of ovarian pathology associated with pregnancy. Which methods of treatment available outside pregnancy may also be applied during pregnancy without major risk to the fetus? Conservative treatment or surgery? Resulting hypotheses were: *Conservative management should be attempted before the surgery* and *Minimally invasive surgery is preferable to the classical one*. Both treatment approaches had their pros and cons, requiring a more close analysis, reason for which the surgically treated cases have been studied and the differences between the classic and the laparoscopic approach were analyzed in order to use the results for the previously mentioned prospective study.

The aging phenomenon, one of the most up-to-date public health issues in Europe in the following period and the increasing age of mothers when giving birth to their first child, represented a consequence of this phenomenon, but also another premise of the thesis. Resulting hypothesis was that: *treatments required for assisted human reproduction techniques, correlated with advanced age of the mother increase the incidence of ovarian pathology associated with pregnancy.*

21st century medicine is ultimately one that is based on evidence, protocols and guidelines - premise which should be taken into account by research works. The hypothesis of *the possibility of standardization of medical cares for ovarian pathology associated with pregnancy*, has been materialized in the final part of the thesis by a clinical management plan which included a form for recording the relevant historical data, a proposal for ultrasound monitoring and early diagnosis, but also practical application of therapeutic means allowed in pregnancy and its termination, with successive close study of the conception product.

SUMMARY OF CONDUCTED RESEARCHES, OF MAIN RESULTS ACHIEVED, OF DISCUSSIONS AND STAGE CONCLUSIONS

We collected the data from observation sheets of patients hospitalized in Arad maternity hospital, specific records and anatomopathological, surgical and delivery protocols, and also from the clinical research sheet that I used for the prospective research. *Microsoft Excel 2007* was used to process data for the purpose of statistical analysis. The statistical analysis was performed with the help *GraphPad Software* şi *Epi Info 7*.

Next, the conducted researches were summarized. I have deemed useful to keep the numbering from the content of the original thesis both for chapters and sub-chapters, as well as for charts, tables and images, for a better match of the data. I have summarized the discussions and stage conclusions immediately after presenting the main results, as it is easier to notice the flow of ideas, starting from formulating premises, hypotheses and specific objectives, to achieved results and their correlation with other researchers in order to formulate the conclusions.

1. 3. Presentation of the manner in which conducted researches were prepared

Ovarian pathology does not elude pregnancy, being able to generate very important complications both for the mother and for the product of conception. The development of diagnostic means and ultrasound in particular, lead to the early determination of diagnosis and thus makes it possible for an appropriate management of ovarian pathology associated with pregnancy. Incidental diagnosis of ovarian tumors during surgical interventions for the treatment of other pathologies, and especially during the cesarean section was represented by a significant number of cases, another reason to further pursue investigating this aspect.

The study of the implications generated by an early diagnosis of ovarian pathology associated with pregnancy requires a multi-angle approach, in order to understand the concepts, context and reasoning of the clinical management. My research focused on three main levels resulting from the analysis of premises and from the enunciation of working hypotheses. Prior to presenting the concept of the conducted researches, I found it advisable to shortly present the medical facility where they were conducted.

During the entire clinical researches presented in this paper, the hospital referred to has served the entire population of Arad County, by reporting, few cases being solved in other town hospitals or in specialized private clinics. In terms of services provided for patients and hierarchy structure, the maternity hospital was considered a level II county facility for almost the entire period under research, but for 4 years it operated as a third-degree obstetric facility (more complex -regional); provided services that are comparable to similar facilities within the country and abroad, without the possibility to treat genital cancers in advanced stages. After 1990, since the establishment of "Vasile Goldis" Western University of Arad, the hospital has become a clinical one, the department of obstetrics and gynecology maintaining good internal and international relations with profile departments, materialized by the organization of specialized international scientific events and participation in similar events with original articles and research.

The first group of investigations examined ovarian pathology in the context of gynecological pathology treated in the maternity hospital of Arad. The main goal of this set of studies was to achieve relevant data on surgically treated ovarian pathology in Arad County in order to be used as a reference data in comparing them with the data obtained from patients with surgical management during pregnancy. By analyzing histopathological records it was intended to reflect the characteristics of women that required surgical management in order to solve the of ovarian pathology, the types of ovarian cancer and the age at which they developed. This sub-chapter of the study comprised the following researches: research on ovarian pathology operated during 1997-2012, analysis of the histopathological types of ovarian cancer in Arad County during a 15-year period and study of age groups of genital cancers. Based on this thorough and well documented foundation, I have developed a 10-year retrospective study on surgically treated ovarian pathology in pregnancy. I found it appropriate to mention that this subgroup of researches generated four scientific articles, two of which currently published in international indexed medical journals ("Ovarian pathology surgically removed in pregnancy. A ten years retrospective analysis based on histopathological diagnosis" and "Gynecological Cancer Age Groups at the " Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynaecology Hospital During the 2000-2009 Period) and other two still under evaluation of international journals for the purpose of publication, and the partial or final results were presented in six posters and two oral presentations.

The second group of researches approached the correlation between the method of child delivery and the incidence of ovarian pathology associated with pregnancy. The first study

aimed at reviewing a part of the complexity of the effects determined by the change in the method of delivery and the implications for the medical profession and for the society, and also at certifying the direct correlation between the increase of the cesarean section index and the increased number of ovarian tumor cases operated in pregnancy. A large part of my personal contribution relied on this research, namely highlighting the role of uterine externalization in the increased number of ovarian cysts incidentally diagnosed and treated during the cesarean section. This 12 year research was supported by a new scientific element with a wide range of clinical application, namely the introduction of a new caesarean section technique. Its results were correlated to the previous one. These two researches aimed at unequivocally demonstrating the direct proportional relationship between the number of cesareans and ovarian tumors discovered and treated during the same surgery. In the final part of the sub-chapter I wished to highlight a number of specific cases which emphasize the above, but also to convey an insight on the need to individualize the management for this pathology. The research conducted in this sub-chapter generated the publication of two scientific articles in international indexed medical journals ("The Influence Of 21st Century Society In Choosing The Modality Of Delivery -A Retrospective Study Over Assisted Deliveries In The " Dr. Salvator Vuia "Clinical Hospital for Obstetrics - Gynecology of Arad Between 1984-2011" and "Improvements in cesarean section Techniques: Arad 's Obstetrics Department Experience on Adapting the Vejnovic Cesarean Section Technique) and one article in a book published abroad ("Management of adnexal masses during cesarean section - advantages of exteriorizing the uterus technique seen in a twelve year retrospective study), other two articles being advanced to international publishing committees in order for the results to be published. Also, partial or final results of the researches were communicated as posters or oral presentations in conferences within the country and abroad.

The last part of the research is probably the most important. I have developed an experimental research structured as longitudinal dynamics focused on the role of early diagnosis of ovarian tumors in pregnancy and further investigating the progress of cases. The clinical management plan of ovarian tumors associated with pregnancy which I proposed at the end of the proved the result of the entire research work I have conducted. The scientific article generated by this research is currently under assessment for the purpose of publication.

2. ANALYSIS OF OVARIAN TUMORS WITHIN THE CONTEXT OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY TREATED IN „DR. SALVATOR VUIA" OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICAL HOSPITAL FROM ARAD

A primary goal of this set of studies was to achieve relevant data on surgically treated ovarian pathology in Arad County over a long period of time, in order to be used as reference data in comparing them with data obtained from patients with surgical management during pregnancy. By analyzing histopathological records it was intended to reflect the characteristics of women that required surgical management in order to solve the ovarian pathology, the types of ovarian cancer and the age at which they developed. The second main objective of this set of researches was to investigate in terms of histopathological diagnoses, the type and method of surgical treatment, the management of ovarian pathology associated with pregnancy in the obstetric department of Arad Maternity Hospital for a period of 10 years and compare the data obtained with those of patients analyzed in the first part of the research, in order to establish a possible pattern of patients with increased risk of developing an ovarian tumor in pregnancy.

2.2. The retrospective study of ovarian pathology surgically treated during 1997-2012 relied on 24,879 histopathological examinations, out of which 5,213 were ovarian specimens. The fact that in anatomopathological test reports, the ovary represented 20.95%, i.e. more than one fifth of all cases, reflected the importance of additional information on the data regarding the incidence and type of this pathology. This increased number of cases represented a very good comparison group for patients who required surgical treatment of ovarian pathology in pregnancy. Interpretation of the results led to the following stage conclusions:

- incidence of ovarian pathology operated in Arad clinic is similar to those reported in similar specialized clinics;
- the most frequent ovarian specimens represented ovarian pathology without tumors, a rather increased number of such cysts being detected also in pregnancy;
- surgical removal of a significant percentage of ovaries with normal histopathology;
- noticing a radical attitude of ovary removal after the age of 45 on hysterectomized patients, for the purpose of preventing ovarian cancer;

- the need for a more efficient preoperative diagnosis in order to avoid unnecessary surgical interventions;
- the average age for ovary surgical intervention is during the final stage of the reproductive period (43,31 years old);
- similar incidence of operated ovarian pathology depending on the originating environment;
- positive correlation between the development of gynecological laparoscopic surgery and the increased number of surgical interventions in the adnexal area;
- the incidence of ovarian cancer cases operated in the clinic is smaller than in third-degree phase facilities, due to reporting these cases in these specialized centers on gynecological oncology, even in the absence of unanimously accepted guidelines and protocols.

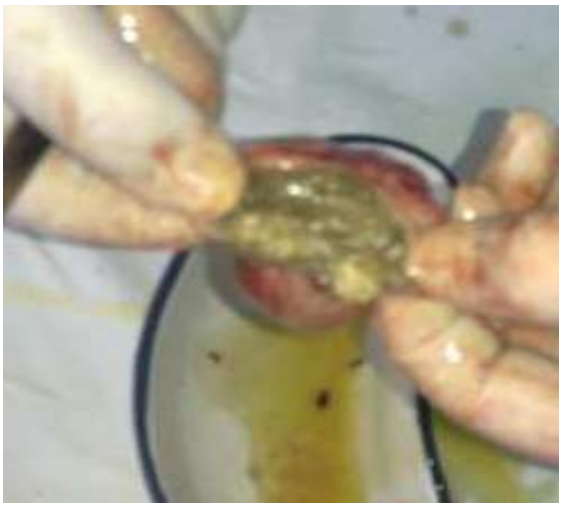
2.3 and 2.4. The studies: *„Ovarian cancer in Arad County. A retrospective analysis of the period 1998-2012" and „Analysis of age groups of genital cancers"* investigated additional data on the rate of malignant transformation of the ovary. Ovarian cancer has been identified in 0.51% of the total of all histopathological specimens that were examined. At first glance this incidence does not appear to be disturbing, but noting on a more careful analysis that from the total of all ovarian tumors, malignancy was present in 16.20%, correct management and screening for ovarian cancer are justified. The actual incidence of this disease during pregnancy also generated interest. The analysis of achieved results and their interpretation in the context of existing data in the literature revealed:

- a significant number of ovarian cancer cases;
- the average age at which the surgical intervention was performed was lower than the one presented in other studies, which represented an important point of reference for the research of ovarian pathology and a substantiation for a potential screening program;
- the rate of almost 20% of ovarian cancers operated up to the age of 40 raised serious issues to the health service network and it represented a new basis for the development of early diagnosis possibility;
- the most frequent type of ovarian cancer was represented by adenocarcinoma – in 80,76% of the cases, the majority of such being papillary;
- the large majority of ovarian cancers were primary, the low grading pointing out also the complexity of the cases with this pathology treated in Arad clinic;

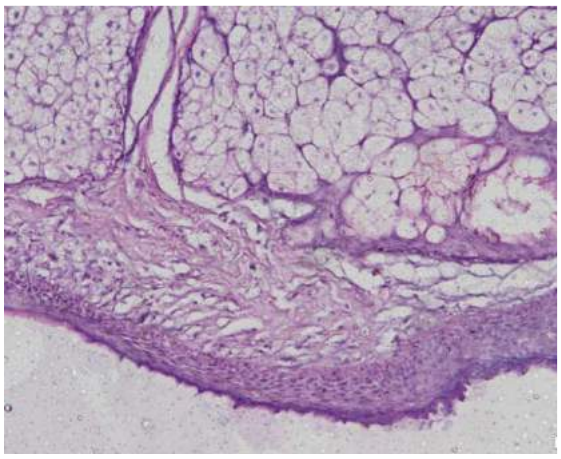
- achieved data were comparable to the ones in medical literature, a similarity to such being found;
- the ovarian metastatic cancers were rather rare in the population under research, within the limits of the data presented in medical literature.

2.5. The study on *„Ovarian pathology surgically treated during pregnancy. 10-Year retrospective analysis based on anatomopathological diagnosis”* is fundamental in developing a management plan for ovarian tumor pathology associated with pregnancy. By analyzing a high number of cases, within a considerable period of time, concrete information was obtained on the management of ovarian tumors both during pregnancy, and at the time of child delivery by cesarean section. The results of this study decisively contributed to shaping a new hypothesis and have showed the role of cesarean section as the time in treating uncomplicated ovarian pathology during pregnancy.

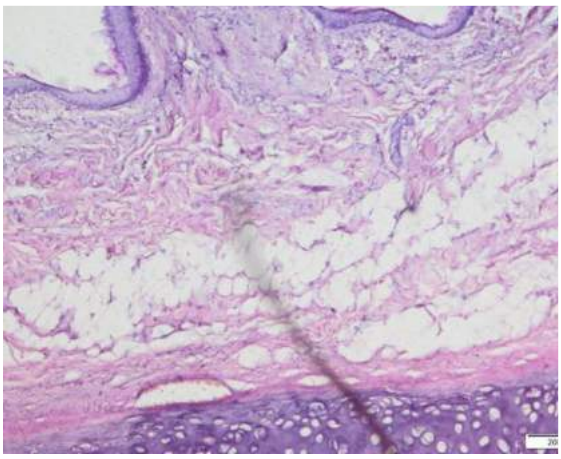
A. Incidental dermoid cyst in cesarean section



B. Dermoid Cyst removed in cesarean section



C. Dermoid cyst – sebaceous glands



D. Dermoid cyst- cartilaginous tissue

Picture 9: Dermoid cyst incidentally discovered during the cesarean section (A) and removed within the same intervention (B). Histopathological aspects of surgically removed cyst (C and D)

The stage conclusions as a result of this investigation and of the correlation with the previous ones revealed the following aspects:

- Ovarian tumors associated with pregnancy are currently an increasingly common situation, even though surgical management is required only by a small part of the cases;
- Interventions rate for ovarian pathology in pregnancy is increasing, currently reaching 10-12 cases/year as compared to 2-3 at the beginning of the 10-year period under research;
- The correlation between the increasing rate of cesarean sections and the number of ovarian pathology cases operated within the same intervention and in pregnancy in general, reason for which their additional research is advisable;
- The need for a more thorough insight on the correlation between cases that require surgical management and actual incidence of ovarian pathology in pregnancy;
- Conservative management in pregnancy and close monitoring are the keys to management, severe complications in pregnancy being rare, and even ovarian cancer is detected in early stages in most of the cases;
- Cases with suspicion of malignancy should be reported to an oncological center;
- Laparoscopy in pregnancy for scheduled operations is preferable to be carried out by a professional surgical team, but in severe cases laparotomy shall be chosen preferably between 16-20 weeks age of gestation;
- lack of obvious correlation between the use of general anesthesia in pregnancy for the treatment of ovarian pathology and prematurity, but increased incidence of prematurity in this population compared with the general one, indicates an increased risk of affected pregnancy for premature delivery;
- During the cesarean section a good genital inspection is recommended, and for removal of an ovarian cyst, an accurate isolation is suggested in order to avoid spillage;
- It is necessary to research the influence of cesarean surgical technique and surgical treatment of ovarian pathology within the same operative time;
- The dermoid cyst is the most frequent anatomopathological diagnosis, similar to the data in medical literature;
- Although ovarian cancer during pregnancy is considered to be rare, the research proved that by decreasing the age of onset of ovarian cancer in Arad County population, the possibility of its emergence or coexistence with pregnancy also increases;

- In operated suspicious cases, which have not been reported to an oncological center, frozen section might be useful for an appropriate management;
- It is recommended that ovarian pathology in pregnancy is approached by a professional team, and the management is a concern of a multidisciplinary team, thus at the end of the collaboration, the child delivery takes place without any repercussions on the mother and fetus.

3. STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN THE MODALITY OF CHILD DELIVERY AND THE INCIDENCE OF ASSOCIATED OVARIAN PATHOLOGY

3.1. Specific working hypotheses and stage objectives

Birth is currently a hot topic in the medical world. Socio-economic and cultural transition from the 20th to the 21st century, correlated with the evolution of ultrasound monitoring of pregnancy and the development of safe techniques for caesarean section led to an attitude oriented towards surgical completion of child delivery. The World Health Organization recommends a cesarean index of 15%, but it is greatly increased in Latin America, North America and Europe. There are multiple causes for this increase, but also the characteristics of studied population should be considered, the influence of media, the aspects related to family planning and patient's wish, not forgetting of course the convenience for the doctor. We also proposed to analyze a part of the complexity of consequences determined by the change in the method of child delivery and the implications for the medical profession and for the society. *(Munteanu, 2006; Usha Kiran and Jayawickrama, 2002)*

Stage objectives took into account to carry out on first stage a comprehensive study on the modality of child delivery and the changes occurred under the pressure of the 21st century society. Based on the stage conclusions drawn on this occasion, a series of new stage objectives were outlined, that met the specific working hypotheses established at the beginning of this group of researches. Thus, the main stage objective was to analyze the role of uterine exteriorization in the management of ovarian pathology associated with pregnancy. A secondary objective was to analyze the introduction and adaptation of a new caesarean section technique in the clinic and the influence on ovarian pathology discovered. As part of the medical team which during a training session conducted at the Clinic of Obstetrics in Novi Sad, Serbia, has mastered the new technique, I have had a significant personal

contribution to the implementation of this technique, which was later introduced in current practice under the supervision of its inventor. The best testimony of the acceptance of the variant which is practiced in our clinic is the presentation of the original technique and of the one adapted within the International Symposium of Diczfalusy Scientific Foundation (November 2012) and the publication of the research on cases operated by this innovative technique in Maedica Journal.

3.2. The study „The influence of 21st century socienty on choosing the modality of delivery. A retrospective study over deliveries assisted during 1984-2011" has analyzed throughout a retrospective period of 28 years child deliveries which occured in Arad County Maternity Hospital. From the analysis of the 110,046 child deliveries, it became obvious the change of modality (*see image 15),* the increase of cesarean index from 7% in 1984 to over 50% in 2011 leaving no room for interpretation.

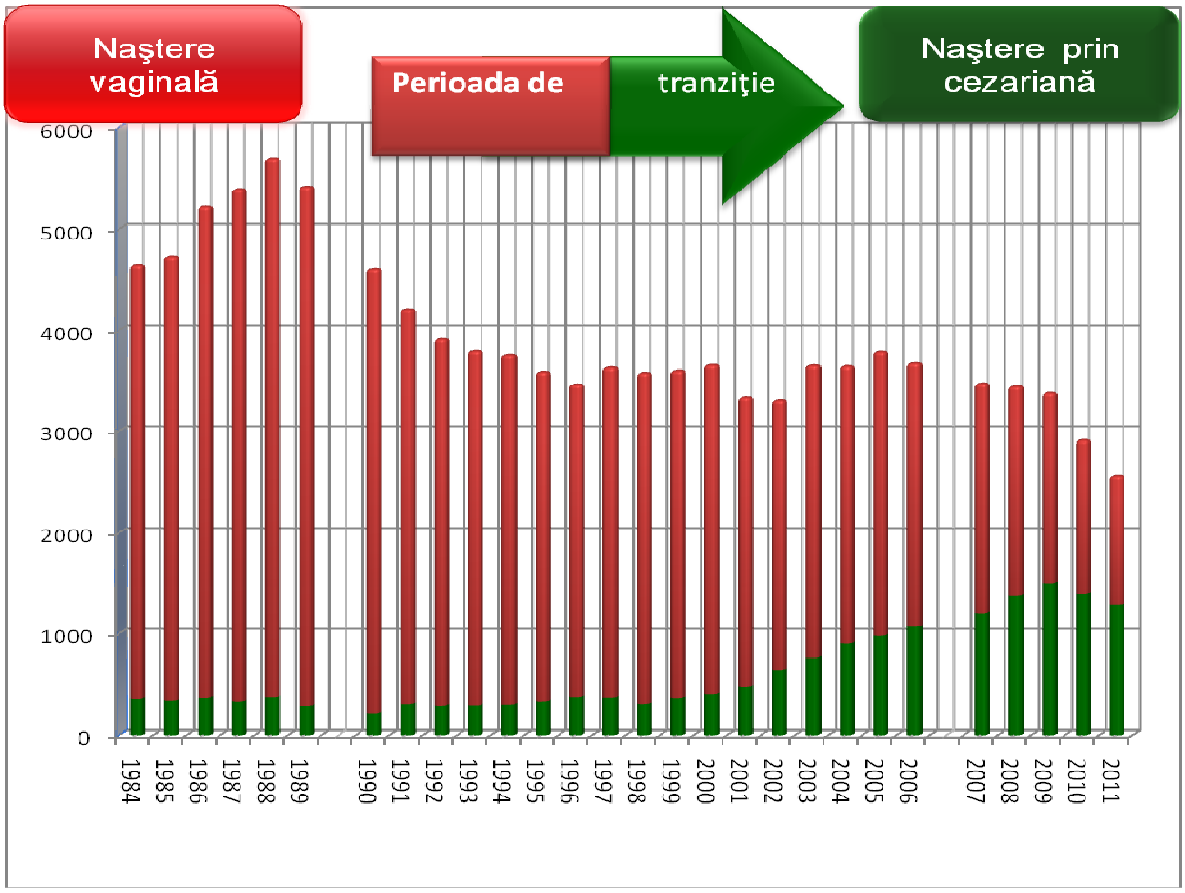


Image 15: The number of natural childbirths and by cesarean section during 1984-2011

3.3. The study entitled „Management of ovarian pathology during the cesarean section – the advantage of uterine exteriorization during 2000-2011” continued the preliminary analysis of surgically treated ovarian pathology in pregnancy and it focused on the results presented in the study on the change of modality of child delivery. Using the information obtained, according to which 89.07 % of all ovarian tumors associated with pregnancy were removed during the cesarean section, this study was intended to examine also the role of caesarean section surgical technique in incidental diagnosis and treatment of tumor ovarian pathology associated with pregnancy. The particularity of the cesarean technique used in our clinic is the uterine exteriorization during the suture of the uterine tranche and the subsequent inspection of the pelvic cavity and hysteroraphy. By this maneuver we believed and managed to demonstrate that bladder damage is avoided, bleeding of the sutured uterine incision segment is reduced (by gently compressing the cervicovaginal vascularization) and a very good perspective over the pelvis during the close examination of the abdominal cavity is achieved. At this point, adnexal pathology was visible and a surgical intervention was possible in order to solve it. Medical literature data, and especially communications of Michael Stark (2010), confirmed the previous statements and infirmed previous suppositions related to an increased risk of infection and to the trauma caused by the exteriorization of the uterus.

The study „**3.4. New cesarean section techniques and the result of their implementation – Arad experience of adapting the Vejnovic cesarean section technique 2012-and the influence on ovarian pathology”** started from the fact that caesarean section still remains an up-do-date and controversial topic in obstetrics. Over time, few techniques have been developed, but with the emergence of the concept of minimally invasive surgery, a number of improvements have been suggested. In the late 20th and early 21st century the Misgav-Ladach technique was applied. Almost 10 years ago, Professor Tihomir Vejnovic proposed a modification of this technique, which came to be mastered by a team of Arad clinic, which I was part of, during a training session held in the Clinic of Obstetrics and Gynecology Novi Sad, Serbia in May 2012.

In Picture 10 you may notice the main modification proposed by the Vejnovic cesarean section technique, namely the revolutionary technique of suturing the uterus. It is important to note that since its implementation in our clinic, an adjustment was brought to the technique, namely uterine exteriorization for the instrumental and manual uterine

examination and for hysteroraphy. The adjustment was presented to the authors and appreciated by these during a live demonstration of the original technique and of the adjustment brought during the scientific works within the 6th Edition of the International Diczfalusy Symposium held in Arad in November 2012. The advantages of this type of suture are represented mainly by the reduction of bleeding caused by caesarean section and increasing the chances of getting a high-quality uterine scar, as by the plication of the tissue made by suture, the length of the sutured uterine incision segment is reduced by almost a half. The author emphasized a fact noted also by the physicians in our hospital, that we needed to place these additional threads in order to obtain hemostasis of the sutured uterine incision segment in very few cases as compared to other methods.

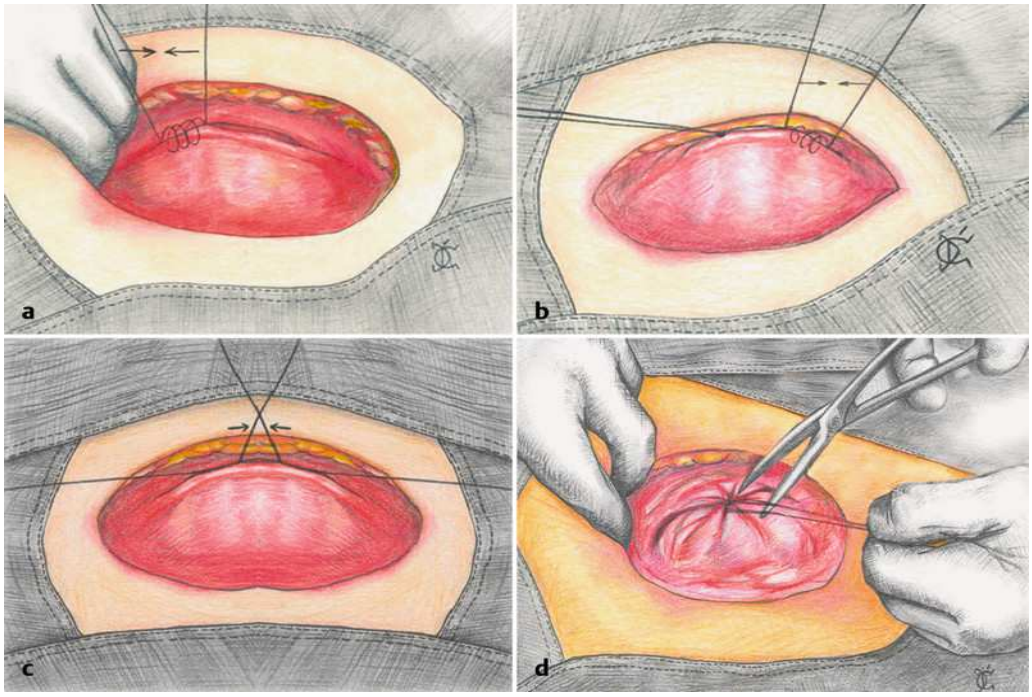


Figure 10: Vejnovic uterine suture technique. *The uterus is closed with two suture wires starting from both ends of the sutured uterine incision segment.* ***a*** *The first suture is placed slightly medial in relation to the end of the sutured uterine incision segment. With the same wire, 2-4 continuous criss-cross suture steps are made, then it is knotted* ***b*** *Alike, a similar suture is placed in the other part of the uterus.* ***c*** *Both sutures are knotted in the medial point* ***d*** *then the suture is "immersed" by knotting the end wires (image rended with approval of the author)*

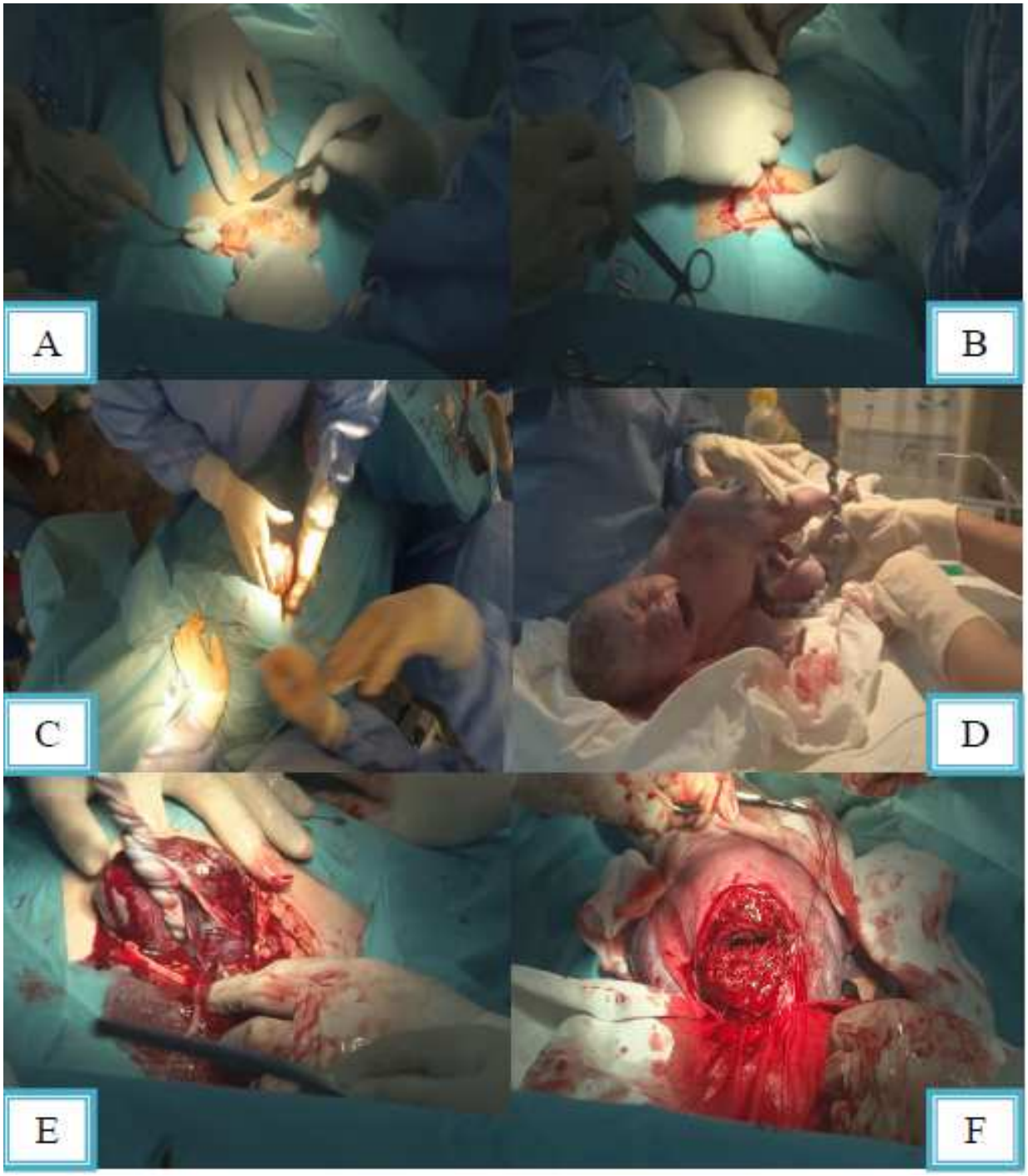
The second original concept brought by Professor Vejnovic is tegument suture, where by the intradermal wire which starts about 1 cm off the edge of the sutured uterine incision segment and it ends similarly, a good drainage of subjacent areas is provided and a complication such as wound seroma or hematoma may be solved without re-opening the wound site.

Conducted study aimed at evaluating the benefits of this new technique, its implementation in current practice and the influence on the management of ovarian pathology associated with pregnancy. The research was conducted on cases that were delivered through caesarean section in the Department of Obstetrics of Clinical Emergency Hospital from Arad during the period 1.01.2012-31.03.2013. The data on the 1,776 patients who gave birth by caesarean section from a total of 3,201 recorded births were collected from operative protocols, birth records and observation sheets.

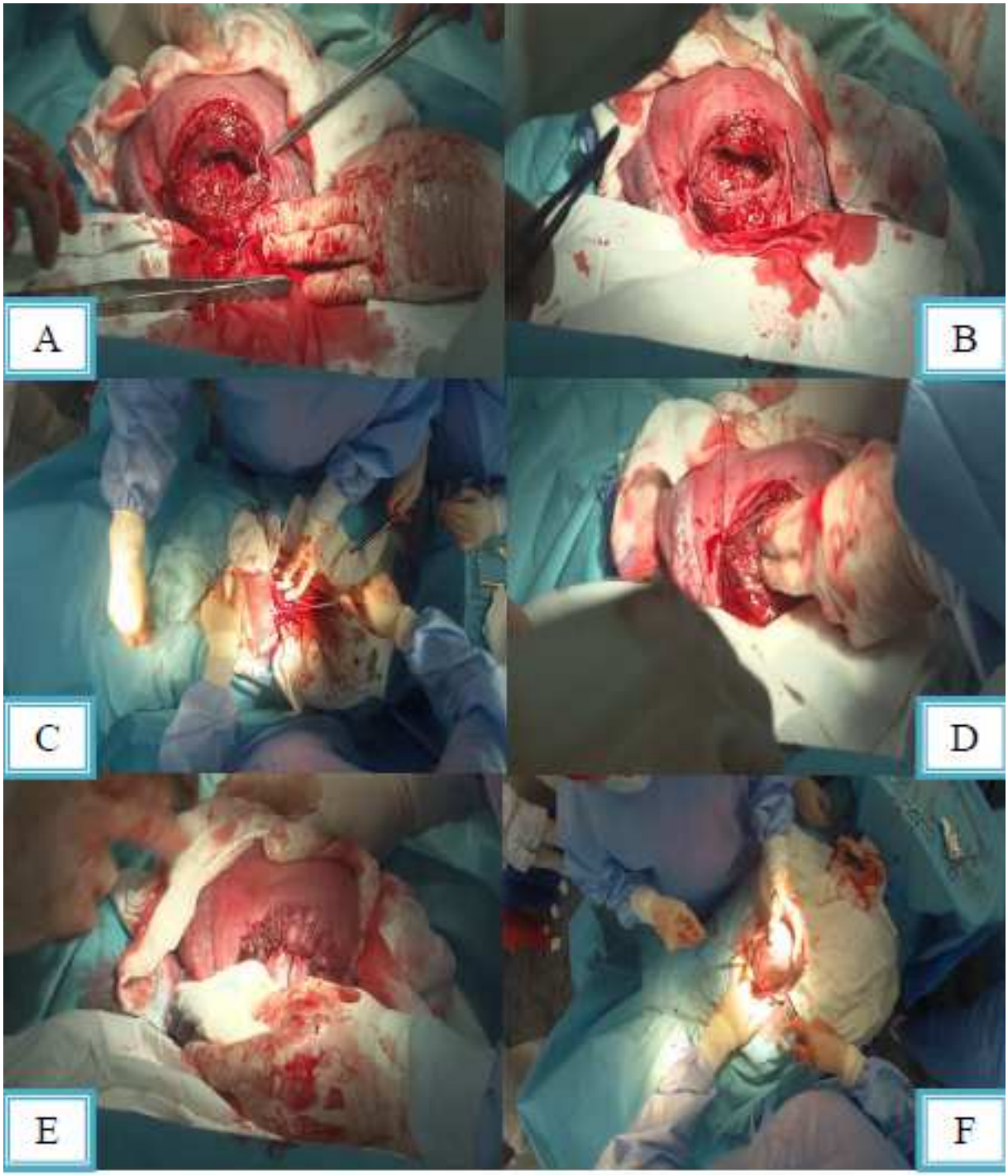
Corroboration of the data obtained from the analysis of the 11,865 cesarean sections out of the total of 40,808 births during 2000-2011 with the 1,776 from the study on the adjustment of Vejnovic technique in Arad Maternity Hospital and the ones in Bega Clinic from Timişoara (*Oană, 2008),* followed by their analysis within the context of relevant data in medical literature, has led to the following stage conclusions:

- ovarian tumors diagnosed intraoperatively in the cesarean section have a relatively high incidence as compared with other studies (1/152 cesareans, respectively 1/523 births), a fact that suggests an increased incidence of this pathology among the population, correlated perhaps with a better diagnosis (increased incidence by a decreasing number of undiagnosed cases);
- conservative management in pregnancy, correlated with the caesarean section technique in Arad clinic has led to a clearly superior diagnostic rate compared to the third-degree center in Timisoara, where surgical management in pregnancy is more present, but during the cesarean section the diagnosis of this pathology was almost absent;
- supporting the working hypothesis with regard to the positive correlation between the increased cesarean index and the simultaneous increase of the incidence of ovarian tumor pathology in pregnancy (the number of cesareans increasing more than 4 times within the time span under research, while the ovarian tumors over 5 times);
- uterine exteriorization technique in cesarean section is confirmed to be one of the main factors in intraoperative diagnosis of ovarian pathology, in the centers where it is not practiced, the diagnosis rate of ovarian tumors during the cesarean section being extremely small, in the absence of a thorough inspection of the pelvis;
- differences in indications for cesarean have no statistical relevance in the context of the impossibility of quantifying the cesarean sections on request;
- predominance of ovarian tumor cases in the urban environment, but without the possibility to prove the causality;
- the age of patients displaying ovarian pathology treated during the cesarean was significantly higher than such of the general population from a statistical point of view;

- the clinical suspicion of associating ovarian pathology with pregnancies achieved by assisted human reproduction techniques; since too few cases were investigated, this hypothesis could not be proven, but still it might be a good starting point for other researches;
- prenatal medical care of pregnancy is poor and it additionally impairs early diagnosis of ovarian tumors in pregnancy, which rather often represent intraoperative "surprises";
- the need for a preoperative informed consent on the therapeutic decision in the case of such incidental diagnoses, with the possibility of actively involve the patient in the intraoperative decision in case of local anesthetic;
- the slightly increased prematurity index as compared to the general population leads to placing patients with ovarian pathology associated with pregnancy in the category of pregnant women with high obstetrical risk;
- mature ovarian cystic teratoma or dermoid cyst represent the main histopathological type found in the research, the results being similar to other specialized centers;
- relatively high incidence of paraovarian paratubal pathology (usually Morgagni hydatid), which although probably underreported in cases of small size cysts, it is preferable to be surgically treated, thus preventing a possible ovarian torsion;
- recommended procedure for the surgery of ovarian tumors in pregnancy is cystectomy, avoiding spillage by a proper isolation of the operative field;
- malignant pathology of the ovary in pregnancy is more common than it was previously believed (especially the one with low malignancy-LMP), the reported cases highlighting this possibility and offering a model of therapeutic behavior;
- ovarian tumor markers have a relative value during pregnancy, but they are useful in monitoring a possible tumor recurrence;
- the introduction of new caesarean section techniques, which comply with the Romanian guidelines and protocols and adjustments made to such, underlines the constant concern of the clinic for medical progress and highlights once again the decisive role played by uterine externalization during the surgery for diagnosing associated ovarian pathology;
- the new caesarean section operative technique brings several important benefits such as: reduction of bleeding, good uterus hemostasis, minimally invasive technique that shortens postoperative recovery, fewer surgical instruments and suture materials required for the intervention, reduced number of intra and postoperative complications;
- The need to study medium and long term results of the implementation of the new techniques, no complications or disadvantages being noticed within the last year since its introduction in current practice.



Picture 12: Vejnovic cesarean section technique adapted in Clinic no. 1 from Arad (images processed from the surgery filmed and presented live within the 6th Edition of the International Diczfalusy Symposium- Arad, November 2012. A- Incision on skin in the natural plica; B- Joel-Cohen Laparotomy; C- Extraction of the newborn; D: Delivering the fetus to the neonatology department; E- Manual extraction of the placenta managed with Oxytocin; F- Uterine exteriorization and suture of the jointing points of the sutured uterine incision segment



Picture 13: Vejnovic cesarean section technique adapted in Clinic no. 2 from Arad (images processed from the surgery filmed and presented live within the 6th Edition of the International Diczfalusy Symposium- Arad, November 2012. A,B- Suture of jointing point of the sutured uterine incision segment with exteriorized uterus; C-instrumental uterus examination; D- manual uterus examination; E- Hemostasis check-up; F- inspection of pelvic organs and reintroduction of the uterus in the abdominal cavity

4. PROSPECTIVE STUDY ON EARLY DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OVARIAN TUMORS ASSOCIATED WITH PREGNANCY

4.1 *Specific working hypotheses and stage objectives*

The prospective clinical study on early diagnosis and management of ovarian tumors associated with pregnancy intends to examine the general hypotheses of the thesis:

- *incidence of ovarian cysts in the first trimester of pregnancy is significant and it requires a screening program;*
- *the modality to terminate child delivery shall influence the number of incidentally diagnosed cases;*
- *the complications of ovarian pathology associated with pregnancy are rare, but can be life-threatening to the mother and fetus;*
- *the cesarean section technique influences incidental discovery of ovarian pathology during the delivery process;*
- *conservative management should be attempted before the surgical one;*
- *minimally invasive surgery is preferable to the classical one;*
- *the treatments required for assisted human reproduction techniques, correlated with an advanced age of the mother increase the incidence of ovarian pathology associated with pregnancy;*
- *possibilities to standardize medical cares for ovarian pathology associated with pregnancy;*

The stage objectives that were aimed at were:

- assessment of the actual incidence of ovarian pathology associated with pregnancy by using ultrasound in the first trimester to assess the ovaries and pregnancy of patients
- researching the differences obtained from the use of transvaginal and transabdominal ultrasound examination in the diagnosis of ovarian pathology in pregnancy
- analysis of the influence of hereditary and collateral history, personal, physiological and pathological history, height, weight, the modality to achieve pregnancy and its evolution in the management of ovarian pathology associated with pregnancy
- studying the management of these patients based on the results of previous researches

- comparison of treatment methods applied to patients with ovarian tumors associated with pregnancy in the first and second trimester, but also on child delivery, with the emphasis on the selection of the type of surgery: traditional or laparoscopic
- developing and testing a management plan of ovarian pathology cases associated with pregnancy
- assessment of the useful character of a screening program for this pathology

4.1. Material and method

I have conducted this research during the period January 3, 2008 - July 31, 2012 at the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital from Arad. 1,566 pregnant women in the first trimester were evaluated by ultrasound. Patients were included in the research based on their free consent, previously informed (draft of the consent for participation in the research being enclosed in the final part of the research, together with the individual evaluation and monitoring sheet).

Patients who displayed ovarian cysts at the time of the investigation represent the research group and the other represents the control group. It has been attempted to supervise them until the end of their pregnancy status.

Inclusion and exclusion criteria of patients were:

Inclusion criteria:

- age between 15 and 45;
- pregnant women during the first trimester of pregnancy;
- ultrasound assessment of ovaries;
- consent to participate in the research, signing the informed consent.

Exclusion criteria:

- age under 15 or over 45;
- lack of accuracy of ovary assessment;
- refusal of patients to participate in the research or their wish to withdraw from the research.

The purpose of this project was to study the feasibility of an ultrasound screening of ovarian tumors associated with pregnancy and identification of the management applied to this pathology in the context prepared by previous studies on ovarian pathology and its management in "Dr. Salvator Vuia" Obstetrics and Gynecology Hospital from Arad.

Conceived in the first phase (2008) to detect the actual incidence of ovarian pathology associated with pregnancy (knowing that most of them regress spontaneously after the first

trimester of pregnancy and they are diagnosed only incidentally or due to complications), the research was later restructured to follow-up in longitudinal dynamics the role of early diagnosis of ovarian tumors in pregnancy on management possibilities. The goal is the management plan of ovarian tumors in pregnancy in the final part of this chapter.

The proposed method of diagnosis is an imaging – ultrasound one, with both vaginal transducer and abdominal transducer.

Pregnant women, who do not display any ovarian pathology, the imaging size and structure of such being within normal limits, represented the control group.

For women with ovarian pathology, a follow-up protocol has been applied which involves: ultrasound reassessment, laboratory investigations, pathology management. In each patient, both from the control group and from the study group, the following were aimed at:

- socio-demographic variables (age, originating environment, marital status, education level, profession);
- personal medical and surgical history;
- hereditary and collateral history;
- clinical characteristics (age of pregnancy upon registration, ultrasound evaluation method which detected both gestational age and the presence of ovarian pathology associated with pregnancy, evolutionary model, management, compliance and therapeutic responsiveness of ovarian tumors);
- the way in which pregnancy was completed and indications of pregnancies completed by Caesarean section;
- histopathological types of ovarian tumors surgically treated.

In order to comply with ethical standards recommended by international consensus, patients were presented with an information consent on the research, which stipulated the confidentiality of the information, contact data of the researcher, but also the possibility of withdrawal from the research or reporting potential irregularities to the Ethics Commission.

Data collection was performed by completing an individual sheet by the examiner together with the patient upon the time of registration, which comprises the parameters listed above, and also the assessments during pregnancy, and later the data were supplemented with the ones in the observation sheets, operative records, abortions and birth registers and the anatomopathological record for patients hospitalized in the department of obstetrics.

Achieved data were processed with Microsoft Excel 2007, and then statistically analyzed with the help of Graph Pad Software and Epi Info 7 software.

The large number of analyzed subjects (1,566) conveyed reliability to the discussions and conclusions, the period chosen to conduct the research being a significant one by the time span taken into consideration and impact on results.

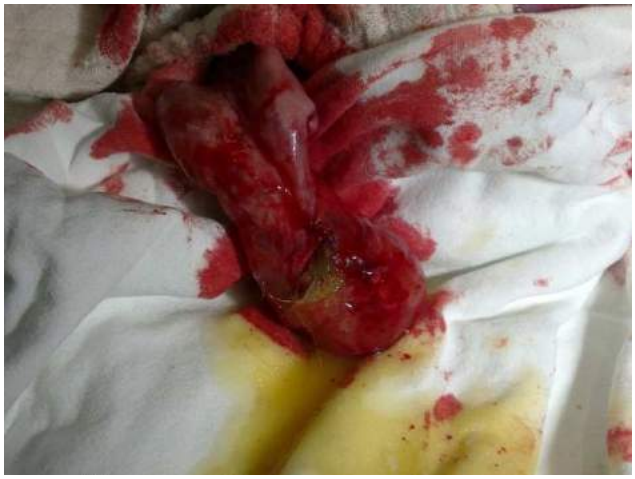
Stage conclusions at the end of this research were:

- ovarian pathology associated with pregnancy is more frequent especially in the first trimester, this usually regresses spontaneously and does not cause complications during pregnancy;
- early diagnosis of ovarian tumors in pregnancy is a goal of current practice, relatively difficult to achieve in our country due to lack of assessment of the pregnant woman in the first trimester of pregnancy and poor medical monitoring during pregnancy;
- arguments which support the use of ultrasound in the early diagnosis of ovarian pathology in the first trimester of pregnancy are: the fact that it is not harmful to pregnancies in the context of proper use (avoidance of heating generated by the Doppler effect at very early ages of gestation), it is highly sensitive and specific, repeatable, relatively inexpensive, it may be proved and recorded (as it may be noticed from the ultrasound images inserted in the thesis), it is accessible, prenatal pregnancy support currently being unconceivable without such imaging;
- incidence of ovarian tumors in the first trimester of pregnancy is a high one, around 20% higher, an explanation being the reference values taken into consideration by the research and the high rate of spontaneous cure of such up to the second trimester of pregnancy;
- increasing ovary sizes between 3-5 cm best suits a conservative management, surgical intervention during pregnancy being required only in rare cases of complications;
- transvaginal ultrasound is clearly superior to the transabdominal one, detecting ovarian pathology in earlier gestational age and providing a better visualization of the uterus and ovaries;
- clinical conservative attitude and ultrasound monitoring are sufficient for most cases;
- persistence of an ovarian cyst in the second trimester of pregnancy suggests an organic tumor, as conducted ultrasound research also demonstrates. Most times, in case of complications or suspected malignancy, surgery is required. Classical or laparoscopic techniques should be chosen depending on the degree of emergency and clinical and ultrasonographic characteristics of the tumor;

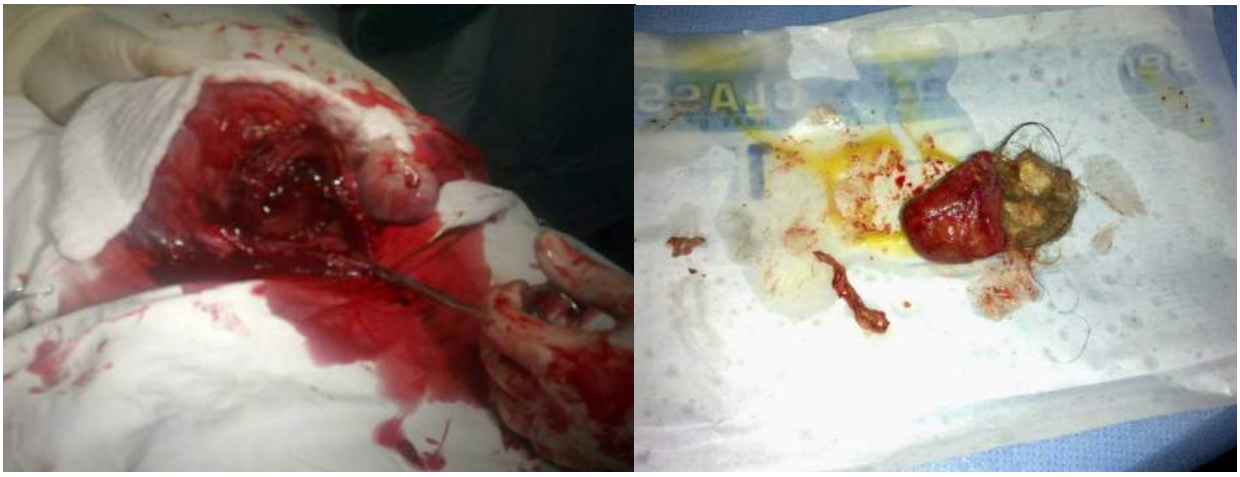
- Ovarian cysts persisted in about 15% of all cases of ovarian pathology diagnosed in the first trimester of pregnancy, but surgery was performed in only 12.78% or, respectively 2.55% of all patients included in the research;
- Cyst persistence rate after progesterone administration is difficult to assess in the context of the inability to standardize the dosage and the manner of administration in this research, but the limited data obtained in this regard suggest the possibility of reducing the number of cases in which surgery was required during pregnancy;
- In the case of scheduled interventions during pregnancy, optimal gestational age at which surgery is proposed is 16 to 20 weeks (second trimester of pregnancy), in the case of scheduled surgeries, laparoscopy performed by an experienced team in laparoscopic surgery in pregnancy being a first option;
- It is preferable to report cases with possibility of delay or suspected malignancy to a regional reporting center, where a multidisciplinary team is involved in solving this pathology;
- anesthesia during pregnancy has been proved not to be harmful to the fetus, but it requires more detailed studies. Tocolytic therapy may be administered after surgery;
- By early diagnosis and following the established management, a decrease of the prematurity index has been noticed, from approximately 13% to 9%, the difference being significant;
- There is a direct correlation between the increase of the cesarean index and the incidence of ovarian tumors found in pregnancy, used operative technique playing an important role;
- Uterine externalization during the cesarean contributes to an increased number of ovarian tumors incidentally discovered and treated within the same operative time, through a very good view of the pelvic organs;
- If an ovarian tumor associated with pregnancy with no signs of malignancy is discovered, cystectomy is recommended, where possible; partial resection of the ovary, oophorectomy and adnexectomy being used only in severe cases;
- We are somehow surprised by the ignorance of the population to access health services. Only 19.16% performed their regular recommended checks;
- The approach of ovarian pathology suspected to be malignant should be done by a multidisciplinary team which comprises, beside the obstetrician, an ultrasound specialist, oncological surgeon, anesthetist and neonatologist. All these, so that the customized decision responds to the best interests of the mother and fetus;

➧ At the end of the research I consider it useful to prepare a clinical diagnosis plan and then monitoring of ovarian pathology associated with pregnancy in order to minimize risks.

Next I have synthetized the images in my personal records that capture the main issues presented in the thesis, emphasizing the innovations and original elements. However, a better understanding of treatment options emerges from individualized approach which I supported in this thesis and from the presentation of outstanding clinical cases, pictures from their presentations being included in the following summary.



Picture 14: Intraoperative perspective of right ovary cyst (the surgical technique used for the cesarean section is the adapted Vejnovic technique). By exteriorizing the uterus, the ovaries and potential pathological situations are highlighted]



Picture 18 (left): Intraoperative image of a left ovary dermoid cyst [image from personal records] and ***Image 19 (right): The content of the removed cyst, suggestive for a dermoid one*** [image from personal records]

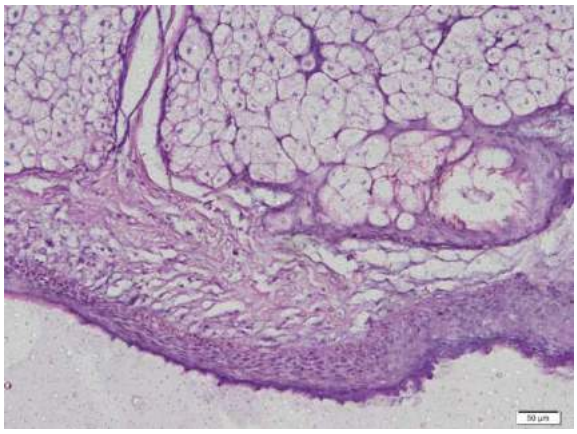
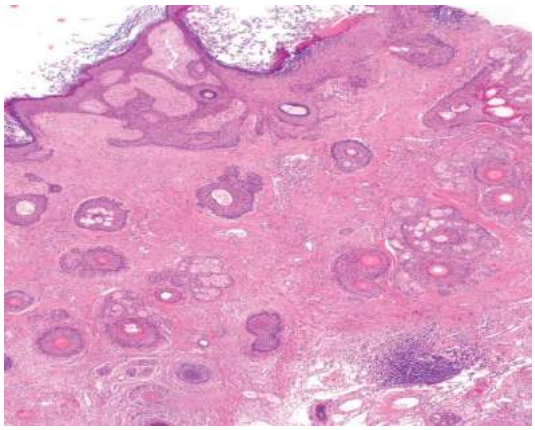
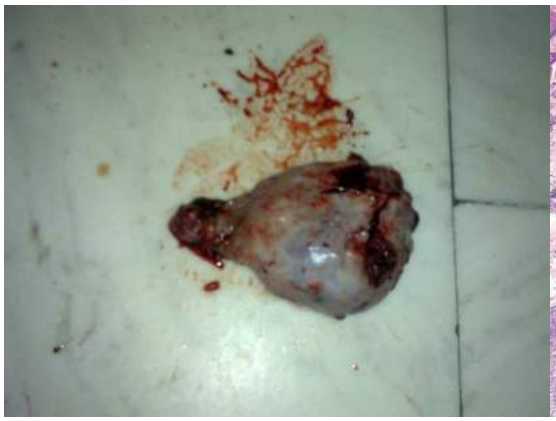
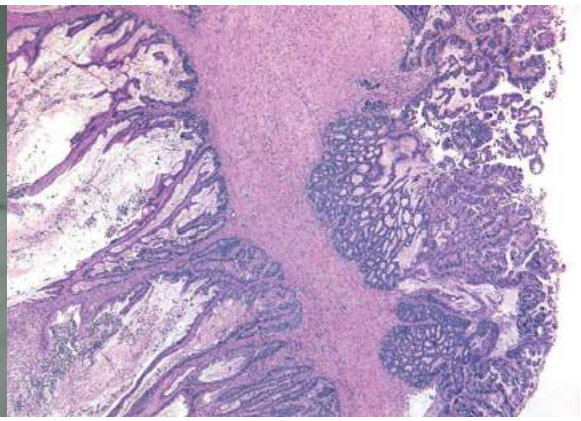
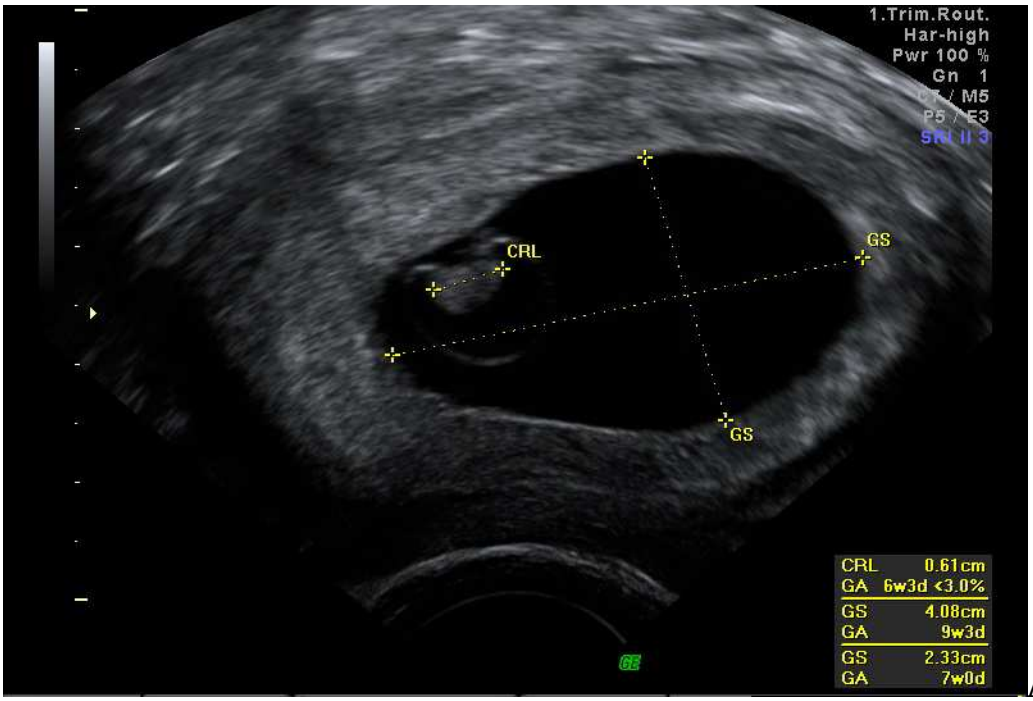



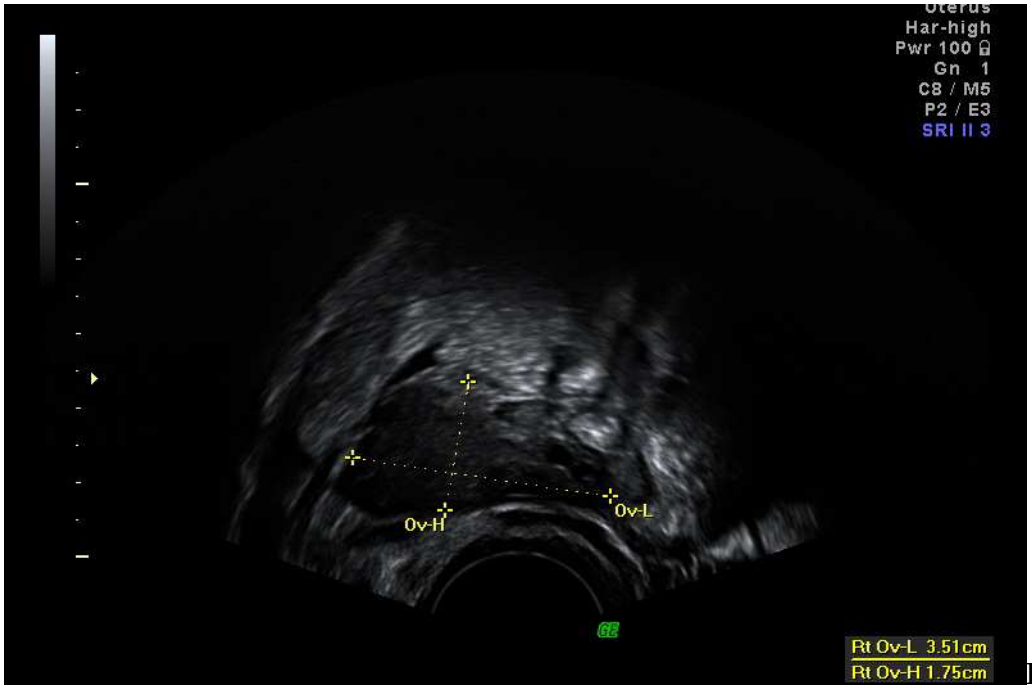
Image 20 (left): Left ovary cyst. Histopathological perspective in HE coloration suggestive for a dermoid cyst which points out sebaceous glands [image from the Histopathological department records] and ***Image 21 (Right): Left Histopathological perspective in HE coloration suggestive for a dermoid cyst which points out sebaceous glands. Hair, sebaceous glands and tegument found in the cyst wall*** [image from the Histopathological department records]

Picture 29 (left): Removed right ovary with dermoid cyst aspect [image from personal records] and ***Picture 30(right): Papillary mucinous cystadenocarcinoma. Microscopic view in HE coloration*** [image from the Histopathological department records]

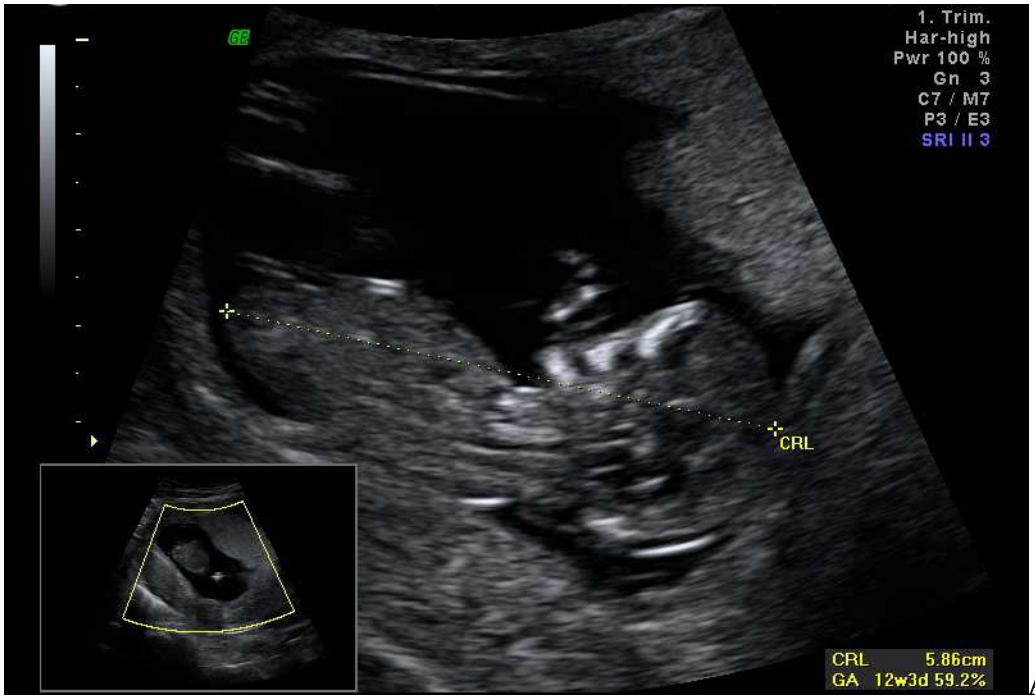


A

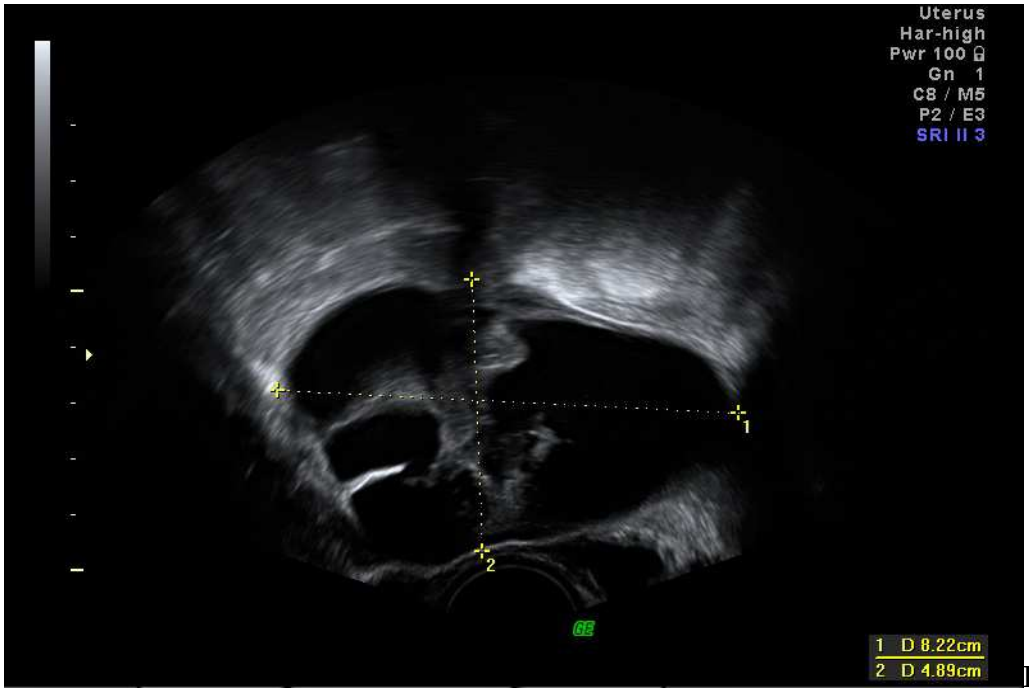


B

Picture 32: 7 weeks pregnancy ultrasound with yellow body of 35/17mm of a patient with irregular menstruation (9 weeks + 3 days amenorrhea). A. 7 weeks intrauterine pregnancy according to the gestational sac and 6 weeks + 3 days according to the craniocaudal length. B. Pregnancy yellow body with a diameter of over 3 cm. The pregnancy was spontaneously aborted, and later the size of the right ovary was of 22/19mm [images resulted from the research]

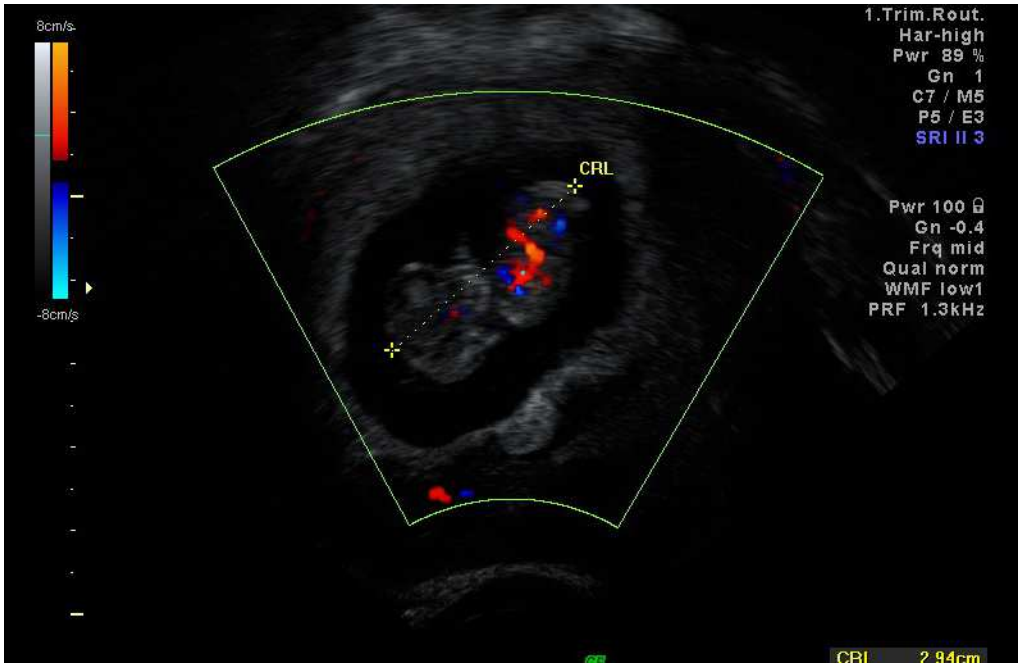


A

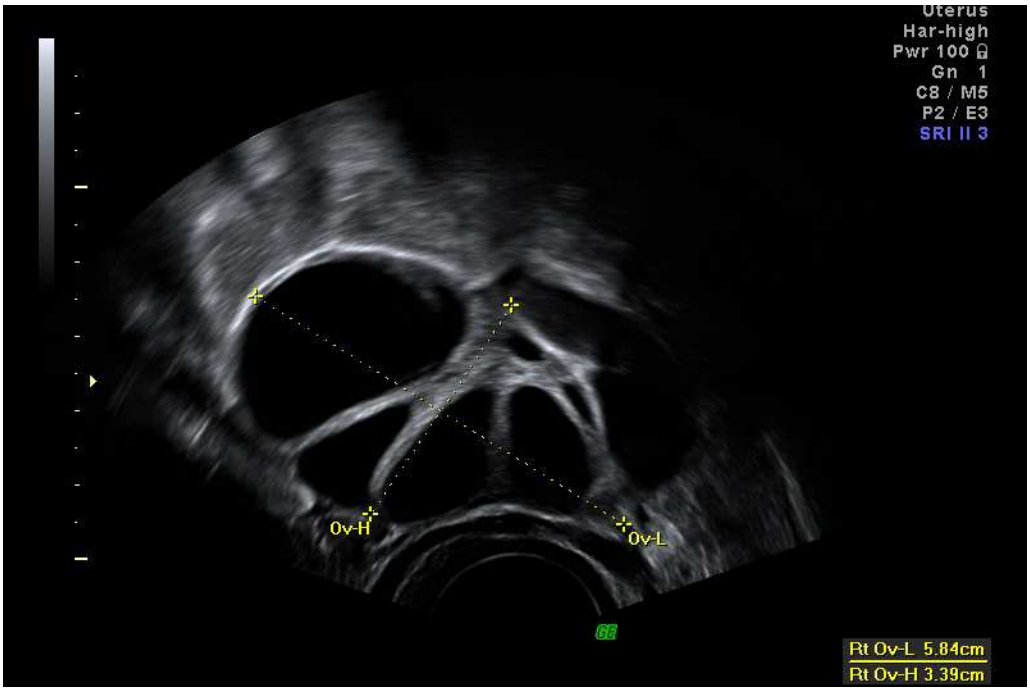


B

Picture 33: 12 weeks pregnancy with left dermoid cyst associated with pregnancy, surgically managed in pregnancy. A. 12 weeks + 3 days pregnancy. B. Suggestive ultrasound image for a dermoid cyst of 82/49mm. The patient was operated on in pregnancy, the histopathological examination confirming the dermoid cyst ultrasound diagnosis [images resulted from the research]



A



B

Picture 34: 9 weeks pregnancy with dermoid cyst associated with pregnancy subsequently removed during the cesarean section. A. Pregnancy adequate from the ultrasound point of view for 9 weeks of amenorrhea. B. Right ovary cyst of 58/34mm. The patient has been monitored with ultrasound during pregnancy, and no significant growths of cyst sizes have been noticed. Subsequently, it has been removed during the cesarean section, the histology report confirming the dermoid cyst diagnosis. [images resulted from the research]

IV. EARLY DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT PLAN OF OVARIAN PATHOLOGY ASSOCIATED WITH PREGNANCY

Chart 2: Early diagnosis chart of ovarian pathology in pregnancy

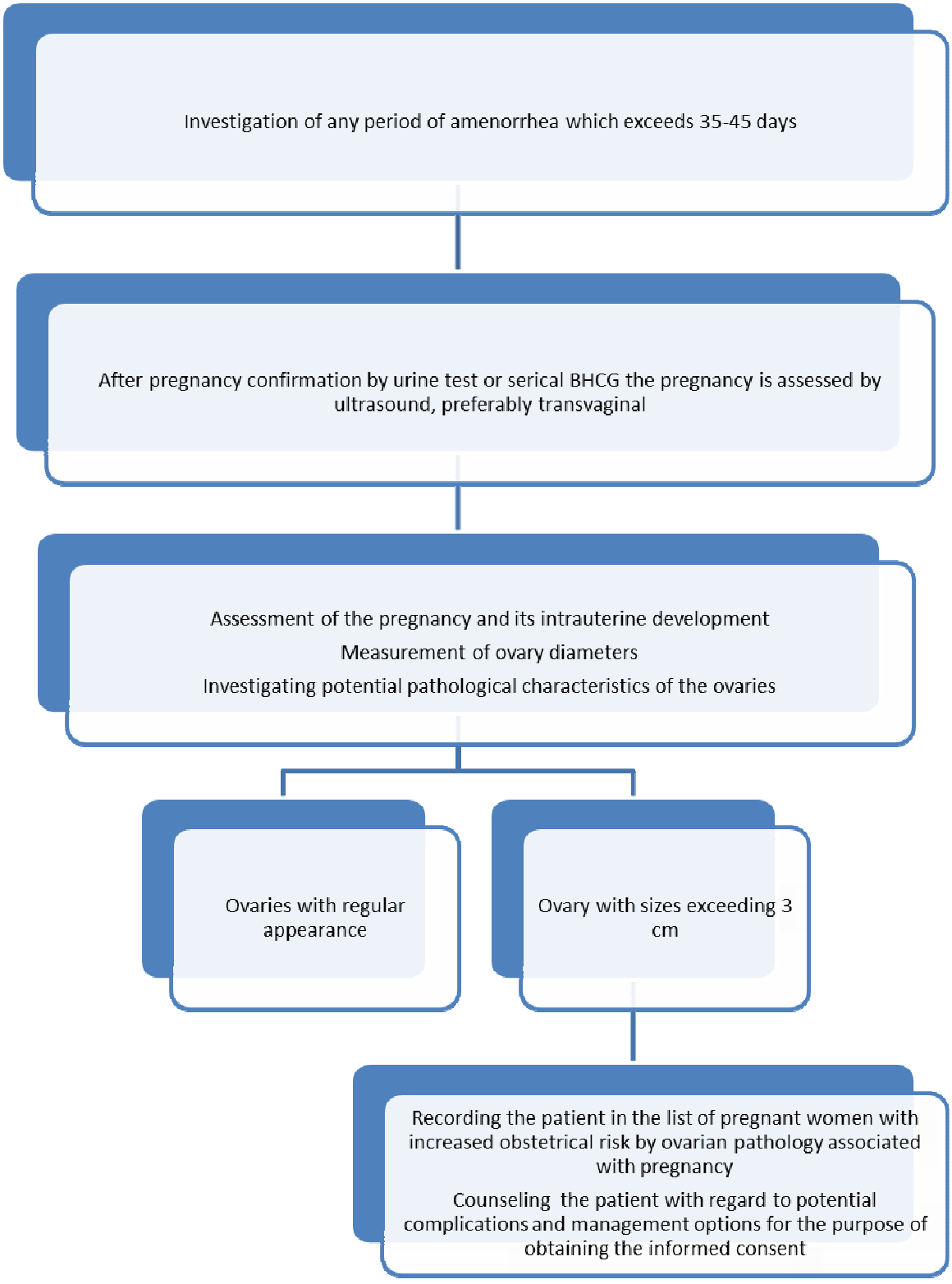
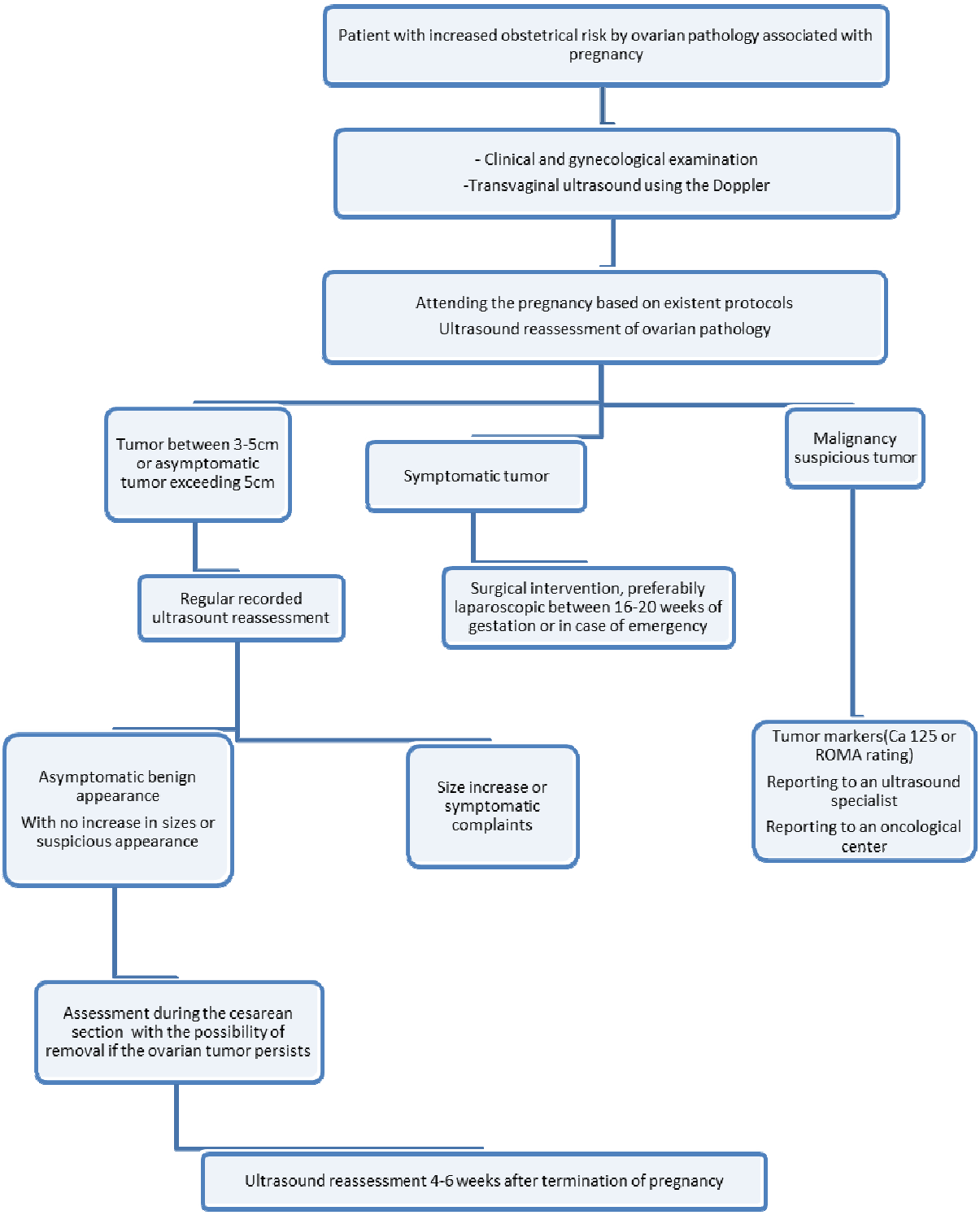


Chart 3: Clinical management chart of ovarian pathology in pregnancy



General conclusions

The general conclusions chapter summarizes the essence and the most important issues arising from clinical researches conducted and they highlight the originality and novelty of my personal contributions in the scientific field. Most of these findings, widely presented in the previous chapter have been validated by the national and international scientific community, both in oral speeches I have delivered on this topic within the country and abroad, as well as in the evaluations of publishing boards of international journals in which the research was published. Summarizing the extensive research and study activity, the main conclusions which are drawn are the following:

1. The clinical research I have conducted proves the premise that benign ovarian pathology is one of the most common disorders of women at reproductive ages which requires surgical treatment. Histopathologic diagnoses show a possibly exaggerated attitude towards ovarian pathology, a large proportion of pathological specimens displaying normal characteristics. This attitude will avoid a potential ovarian malignancy, but it may have negative consequences on the osteoporosis process.
2. An important scientific contribution is to demonstrate that ovarian pathology associated with pregnancy is frequent especially in the first trimester, usually not causing complications during pregnancy. The high incidence of ovarian tumors in the first trimester of pregnancy of about 20% and the differences in relation to other researches may be explained by the reference values taken into account in the research, the lack of clinical researches on this pathology in early pregnancy and the high rate of spontaneous regress of it up to the second trimester of pregnancy.
3. Ultrasound is preferable for the investigation of ovarian pathology both during the reproductive period, and thereafter. It may be complemented by other imaging methods (CT, MRI) and tumor markers (CA 125, ROMA rating) in cases suspected of malignancy. Sensitivity and specificity of ultrasound, but especially the advantages of the method justify its widespread application, even in a potential screening program.
4. The idea of an imaging screening program for ovarian tumors associated with pregnancy is feasible, if pregnant women may be enlisted in the first trimester of pregnancy. On the first ultrasound examination that confirms gestation status, an examination of the ovaries may be performed, so as to select a population with an increased risk for this pathology to which a proper management may be applied. The technique is highly sensitive

in the early diagnosis of organic ovarian pathology, especially by using the endovaginal transducer, but the prognosis on future possible complications that may occur in pregnancy is low.

5. Results of conducted surveys confirm that ovarian pathology generates fewer acute complications in pregnancy, management of such being surgical. In what concerns malignant ovarian tumors, it has been demonstrated that a decrease in age when diagnosing ovarian cancer in Arad County (about 20% of ovarian cancers were operated up to the age of 40), correlated with the increase of procreation age verifies the working hypothesis according to which malignant ovarian tumors associated with pregnancy are influenced by age, the possibility of its onset during pregnancy or its coexistence should be considered by the obstetrician, especially for borderline tumors, their incidence was significantly increased as compared to the values reported by other researchers.

6. Persistence of an ovarian cyst in the second trimester of pregnancy suggests an organic tumor, as it has also been demonstrated by the ultrasound research conducted. A conservative management approach is justified, major indications for surgical intervention being few (acute complications or suspicion of malignancy).

7. Conservative management of ovarian tumors in pregnancy can benefit, especially in the first trimester, from the exogenous progesterone intake. Further multi-center studies are required to assess the benefit, for the moment international consensus being that the administration of progesterone is useful in the treatment of an impending abortion, especially in pregnancies achieved by assisted human reproduction techniques.

8. The results confirm early diagnosis of enlarged ovaries in pregnancies achieved by assisted human reproduction techniques and a higher percentage of surgical interventions for them in pregnancy. These results have no appropriate statistical authority, as a large number of cases could not be included in our investigation, but it represents a good hypothesis for further researches.

9. The path chosen for the surgical approach during pregnancy may be classical or laparoscopic, depending on the emergency degree and on clinical and ultrasonographic characteristics of the tumor. It has been shown that they do not cause direct consequences on the mother or on the conception product, but further more studies need to analyze the association with the slightly increased prematurity index in patients who were subject to operated ovarian pathology during pregnancy or during cesarean section.

10. Scheduled surgical interventions during pregnancy should be performed with the involvement of a multidisciplinary team experienced in treating ovarian pathology in

pregnancy, preferably in a regional center with expertise in gynecologic oncology. Wherever possible, symptomatic cases with no suspicion of neoplasm may be approached by minimally invasive laparoscopic procedure between 16-20 gestation weeks, and for a suspected ovarian neoplasm classical surgical approach is preferable to limit tumor dissemination. I could not certify the benefit of prophylactic tocolysis, the decision of administration of such substances are being in the competence of the team treating the case.

11. Lack of addressability of patients, poor prenatal care and lack of clinical guidelines to establish the conduct in ovarian tumors associated with pregnancy make it impossible to be diagnosed in an early stage and to implement an appropriate management. Incidental diagnosis of this pathology is possible during pregnancy, by complications, or more frequently during child delivery by caesarean section, in asymptomatic cases. Research results show the large role played by the caesarean section in incidental diagnosis of ovarian tumors, given the increased index of these operations on a global level and especially in Western Romania, confirming this hypothesis.

12. Increase of the caesarean index is a major public health issue with medical, psychological and socio-economic implications, difficult to infer for the future of contemporary obstetrics. It thus becomes imperative to use the best possible technique for this operation, to reduce short, medium and long term risks of this surgery.

13. Results of the implementation of Vejnovic caesarean technique in Romania are particularly good, being accepted and used to an increasing extent both in our clinic and in similar clinics in the western part of the country. Further multi-center researches are required in order to assess whether the variant proposed by our team brings additional benefits to the original technique, as we have communicated the importance of proposed adaptation in the management of ovarian pathology associated with pregnancy.

14. Uterine exteriorization technique in cesarean section is confirmed to be one of the main factors in intraoperative diagnosis of ovarian pathology; in centers where it is not practiced, diagnosis rate of ovarian tumors in caesarean section is extremely small. An original concept presented in this thesis is the adaptation of an innovative cesarean technique and researching the results of its implementation.

15. Preoperative informed consent is required for the therapeutic decision in the case of incidental diagnosis of ovarian tumors, with the possibility of actively involving the patient in the intraoperative decision in case of local anesthetic.

16. Identified histopathological types correspond to those from international reference literature, the dermoid cyst being the most frequent diagnosis. The relatively high number of cases with borderline pathology is surprising.

17. The plan for early diagnosis and management of ovarian tumors associated with pregnancy proposed in the final part of the thesis and applied in the follow-up of patients under research requires further more studies in order to optimize it and develop a clinical guideline, thus it would be possible to achieve the goal of a proper management from early diagnosis, to standardized reporting of data, to an appropriate conduct during pregnancy and child delivery, so that in the end both the mother and the fetus are properly treated.

References

1 Alpa M N, Schmeler K: *Adnexal Masses in Pregnancy.* Perinatology, 2012; 1 (2): 13-21

2 Babu KM, Navneet Magon: *Uterine Closure in Cesarean Delivery: A New Technique*. N Am J Med Sci, 2012; 4 (8): 358–361.

3 Ballard CA: *Ovarian tumors associated with pregnancy termination patients.* Am J Obstet Gynecol,1984; 154 (4): 384-387

4 Berek JS, Crum C, Friedlander M: *FIGO Cancer Report 2012: Cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2012; 119: 118–129

5 Chervenak FA, Chervenak JL: *Probleme medico-legale în ecografia ginecologică şi obstetricală* în *Tratat de ultrasonografie in obstetrica si ginecologie*, a treia editie. Bucuresti, Editura Medicala Amaltea, 2012: 64-68

6 Dede M, Yenen MC, Yilmaz U et al: *Treatment of incidental adnexal masses at cesarean section: a retrospective study. Int J Gynecol Cancer, 2007; 17: 339-341*

7 Depp R: *Cesarean Delivery*. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: *Normal and Problem Pregnancies*, Fourth Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002: 539-606

8 Dodd JM, FlenadyV,CincottaR,CrowtherCA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004947

9 Dodd JM, Anderson ER, Gates S:*Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section*. Cochrane Database Syst Rev, 2008; 16 (3)

10 Dyson RD: *Cesarean Delivery: Surgical Techniques – The Fifteen Minute Cesarean Section*. in: Salim R (Ed): *Cesarean Delivery*. InTech Europe, 2012

11 Ferrazzi F, Zanetta G, Dordom D, Mezzopane R, Lissoni G: *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997; 10: 192-197

12 Foradada Morillo C, Costa Canals L: *Caesarean Section* In Carrera JM, Carbonell X, Fabre E: *Recommendations and guidelines for perinatal medicine*. Barcelona, Matres Mundi, 2007: 272-282

13 Gonzaley R: *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered at risk of preterm birth.* WHO Reproductive Health Library; http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/preterm_birth/cd004947_gonzalezr_com/en/

14 Graves CR, Parker L: *Ovarian tumors complicating pregnancy* in Rock JA, Jones HW: *Te Linde's operative ginecology*, 10th Edition. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2008: 842-853

15 Guariglia L, Conte M, Are P, Rosati P: *Ultrasound-guided fine needle aspiration of ovarian cysts during pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1999; 82 (1): Pages 5-9

16 *Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy*. ACOG Committee Opinion, 2004, 299; www.acog.org

17 Hamar BD, Saber SB, Cackovic M, et al: *Ultrasound evaluation of the uterine scar after cesarean delivery: A randomized controlled trial of one- and two layer closure*. Obstet Gynecol, 2007; 110: 808–13

18 Horowitz NS: *Management of adnexal masses in pregnancy. Clin Obstet Gynecol*, 2011; 54 (4): 519-527

19 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010.* National Cancer Institute, Bethesda,2013; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site

20 Institutul Naţional De Sănătate Publică, Centrul Naţional De Statistică şi Informatică în Sănătate Publică: *Comparaţii internaţionale privind statistica demografică şi sanitară*, 2012: 7-50

21 Koo YJ, Kim TJ, Lee JE, et al: *Risk of torsion and malignancy by adnexal mass size in pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011; 90: 358-361

22 Leiserowitz GS: *Managing Ovarian Masses During Pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey*,2006; 61 (7): 463-470

23 Lachlan de Crespigny: *Laparoscopic ovarian surgery- preoperative diagnosis and imaging* în Sutton C, Diamond Michael P: *Endoscopic surgery for gynaecologists.* WB Saunders Company Ltd, Philadelphia, 1993: 123-133

24 Mahomed K: *Nonmalignant gincology* in James DK, Weiner CP, Steer PJ, Gonik B: *High risk pregnancy*. 3rd Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: 1248-1258

25 Munteanu I: *Intervenţii chirurgicale în sarcină (asociate operaţiei cezariene)* în Munteanu I: *Tratat de obstetrică*, Ediţia II-a. Editura Academiei Române, Bucureşti, 2006: 636-640

26 Munteanu I: *Operaţia cezariană* în Munteanu I: *Tratat de obstetrică.* Ediţia II-a, Editura Academiei Române, Bucureşti, 2006: 591-623

27 Nanu D, Sucu R: *Operatia cezariana* In*: Ghiduri Clinice pentru Obstetrica si Ginecologie.* Tiparit la R A Monitorul Oficial, Bucuresti, Oscar Print, 2011

28 Oană Cornelia: Teza de doctorat- *Contribuţii la creşterea indicelui de fertilitate prin chirurgie funcţională clasică şi laparoscopică*, Timisoara, 2008: 6-10, 46-57, 61-78, 90-105. 111-112 127-214

29 Sassone AM,Tımor Tritsch IE, Artner A et al: *Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease:evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy*. *Obstet Gynecol*, 1991; 78: 70-76

30 Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME: *Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation*. *Obstet. Gynecol*,2005; 105: 1098–1103

31 Shahrzad Ehdaivand: *WHO Classification of Ovarian Neoplasms*, Revised: 24 March 2013, last major update May 2012, Copyright: (c) 2003-2013; PathologyOutlines.com, Inc

32 Sherard GB III, Hodson CA, Williams HJ, Semer DA, Hadi HA, Tait DL: *Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience*. Am J Obstet Gynecol, 2003; 189: 358–362

33 Usui R, Minakami H, Kosuge S, et al: *A retrospective survey of clinical, pathologic, and prognostic features of adnexal masses operated on during pregnancy*. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000; 26 (2): 89–93

34 Vejnovic T, Grahovac M, Veselovski A, et al: *Surgical wounds complications in two different techniques of a cesarian section*. HealthMed; 2011; 5 (6): 1754

35 Vejnović TR, Costa SD, Ignatov A: *New Technique for Caesarean Section.Die Entwicklung einer modifizierten Technik für eine Sectio caesarea*. Geburtsh Frauenheilk 2012; 72: 840–845

36 Vejnović TR: *Cesarean delivery-Vejnović modification*. Srp Arh Celok Lek, 2008; 136 (2): 109-15

37 Volkan Ulker, Ali Gedikbasi, et al: *Incidental adnexal masses at cesarean section and review of the literature. J. Obstet. Gynaecol. Res, 2010;* 36 (3): 502-505

38 Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA: *Progestogen for treating threatened miscarriage*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 12; http://summaries.cochrane.org/CD005943/progestogen-for-treating-threatened-miscarriage#sthash.ZCla3Hnj.dpuf

39 Wang PH, Chao HT, Yuan CC,et al: *Ovarian tumors complicating pregnancy:emergency and elective surgery*. J Reprod Med, 1999; 44: 279

40 Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, et al: *A prospective study of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy*. *BJOG*, 2003; 110: 578-583

LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC ARTICLES REFERRED TO IN THE THESIS

vi. **FURĂU CRISTIAN GEORGE, CIOBANU GHEORGHE, FURĂU GHEORGHE, DAŞCĂU VOICU, ONEL CRISTINA, TATARU ANA LIANA, STĂNESCU CASIANA**: *Ovarian Pathology Surgically Removed in Pregnancy. A Ten Years Retrospective Analysis Based in Histopathological Diagnosis*. Medical Connections Volume 8, Nr. 4, December 2013, pp 31-36 (FURĂU CRISTIAN GEORGE, CIOBANU GHEORGHE, FURĂU GHEORGHE, DAŞCĂU VOICU, ONEL CRISTINA, TATARU ANA LIANA, STĂNESCU CASIANA: Patologia ovariană tratată chirurgical în timpul sarcinii. Analiză retrospectivă pe 10 ani bazată pe diagnosticul histopatologic. Conexiuni Medicale, Volum 8, Nr. 4, Decembrie 2013, pp 91-96)

vii. **CRISTIAN FURĂU, GHEORGHE FURĂU, VOICU DAŞCĂU:** *The Influence Of 21st Century Society In Choosing The Modality Of Delivery- A Retrospective Study Over Deliveries Assisted In The "Dr. Salvator Vuia" Clinical Hospital For Obstetrics- Gynecology Of Arad Between 1984-2011.* Acta Medica Transilvanica, anul XVIII, nr. 3, September 2013 (CRISTIAN FURĂU, GHEORGHE FURĂU, VOICUDAŞCĂU: *Influenţa societăţii secolului XXI asupra alegerii modalităţii de naştere- Studiu retrospectiv asupra naşterilor asistate în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Dr. Salvator Vuia" din Arad în perioada 1984-2011.* Acta Medica Transilvanica, anul XVIII, nr. 3, September 2013)

viii. **CRISTIAN FURAU; GHEORGHE FURAU; VOICU DASCAU; GHEORGHE CIOBANU; CRISTINA ONEL; CASIANA STANESCU**: *Improvements in Cesarean Section Techniques: Arad's Obstetrics Department Experience in Adapting the Vejnovic Cesarean Section Technique*. Maedica, Volume 8 (11), No. 3, 2013

ix. **FURAU CRISTIAN, CIOBANU GHEORGHE, CRAINA MARIUS, FURAU GHEORGHE**: *Management of adnexal mass during cesarean section- advantages of exteriorizing the uterus technique seen in a twelve year retrospective study.* Recent Researches in Medicine and Medical Chemistry.WSEAS Press, Kos Island July 14-17, 2012, pp 254-258, ISSN: 1770-5125, ISBN: 978-1-61804-111-1

x. **GHEORGHE FURAU; VOICU DASCAU; CRISTIAN FURAU; LUCIAN PAIUSAN; ADRIANA RADU; CASIANA STANESCU**: *Gynecological Cancer Age Groups at the "Dr. Salvator Vuia" Clinical Obstetrics and Gynecology Hospital during the 2000-2009 Period*. Maedica, Volume 6 (9), No. 4, 2011

LIST OF HONORS AND AWARDS ACHIEVED AS A RESULT OF DISSEMINATING ORIGINAL RESULTS

1. **Recommendation letter** from the Scientific Foundation „Egon and Ann Diczfalusy"
2. **The award:** „*Young scientist award*", November 2011, Szeged, Ungaria (awarded by "Egon and Ann Diczfalusy" Scientific Foundation)
3. **Best Paper of OBSTETRICS and GYNAECOLOGY:** „*Management of Adnexal Masses during Cesarean Section - Advantages of Exteriorizing the Uterus Technique Seen in a Twelve Year Retrospective Study*" by Furau Cristian, Ciobanu Gheorghe, Craina Marius, Furau Gheorghe, Kos Island, 14-17 July 2012
4. **Best poster award,** at the 4th annual Symposium of the Diczfalusy Foundation for Reproductive Health, Stockholm, Suedia, 16 September, 2010
5. **Best poster prize** at the 3rd annual Symposium of the Diczfalusy Foundation for Reproductive Health, 11 November, 2009, Szeged, Ungaria