

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT XII - OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
UNIVERSITY CLINIC OF OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY II**

RADU-DUMITRU DRAGOMIR



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

SUMMARY

Ph.D. THESIS

**THERAPEUTIC STRATEGIES AND PREDICTIVE
FACTORS IN THE PERSONALIZATION OF
TREATMENT FOR PLATINUM-RESISTANT
OVARIAN CANCER**

Scientific Advisor:
PROF. UNIV. DR. SAS IOAN

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCTION

Ovarian cancer (OC) remains one of the most aggressive and lethal gynecologic malignancies, characterized by high recurrence rates and a poor prognosis, particularly in advanced stages. Although platinum-based chemotherapy is the standard initial treatment, a significant proportion of patients develop drug resistance, defining the challenging category of platinum-resistant ovarian cancer (PROC). This clinical scenario severely limits therapeutic options and significantly reduces survival outcomes.

The primary motivation for this doctoral research is the urgent need to optimize treatment strategies and identify predictive factors that can support personalized therapeutic decisions in PROC. Recent advances in molecular biology, targeted therapies, and immuno-oncology have opened promising avenues for investigation, yet translating these innovations into clinical practice requires thorough analysis and evidence-based integration.

Worldwide, OC's high incidence and recurrence rates—especially in platinum-resistant cases—justify intensified research in this field. In Romania, academic interest in precision oncology is steadily growing, and this thesis aims to contribute to the local expertise by analyzing clinical cohorts treated with standard and emerging therapies.

The overall objective of the research is to evaluate current therapeutic approaches in PROC and to identify clinical and biological factors that may serve as predictors of treatment response. The study compares the efficacy and safety profiles of commonly used chemotherapeutic agents—pegylated liposomal doxorubicin (PLD), Topotecan (TOPO), and Gemcitabine (GEM)—while placing particular emphasis on hematologic parameters such as baseline neutropenia and neutrophil dynamics as potential prognostic markers. Additionally, the impact of performance status (ECOG), comorbidities, and patient-specific clinical features on treatment outcomes is explored.

The thesis is structured into a general section, which offers a comprehensive overview of platinum resistance mechanisms, current and future therapeutic strategies, and emerging predictive biomarkers; and a special section, which presents retrospective clinical studies conducted on real-world patient cohorts. These studies apply comparative analysis to assess treatment outcomes, toxicity, and survival indicators.

The findings of this research may contribute to the development of individualized treatment algorithms and support the transition from conventional,

one-size-fits-all approaches toward precision oncology in the management of platinum-resistant OC.

II. GENERAL SECTION

OC is one of the most aggressive gynecological malignancies, often diagnosed in advanced stages, which contributes to its poor prognosis and high recurrence rates. A significant challenge in the management of this disease is the development of resistance to platinum-based chemotherapy, observed in a significant proportion of patients who relapse shortly after completing initial treatment. These cases are classified as PROC. Given the limitations of current treatment options, personalized medicine is increasingly being explored, focusing on identifying predictive biomarkers and molecular features that can guide therapy selection.

Platinum compounds, such as carboplatin and cisplatin, exert their cytotoxic effect by inducing DNA damage, leading to apoptosis. However, tumor cells may develop complex resistance mechanisms, such as enhanced DNA repair capacity (e.g., via overexpression of RAD51), decreased intracellular drug accumulation, and altered apoptotic signaling. Mutations in BRCA1/2 and other homologous recombination repair (HRR) components lead to homologous recombination deficiency (HRD). This genomic instability phenotype has been associated with increased sensitivity to PARP inhibitors. Thus, HRD has emerged as a valuable predictive biomarker in the context of targeted therapies.

In recent decades, advancements in transcriptomic and genomic profiling have provided more profound insights into the molecular landscape of platinum-resistant tumors. These technologies aid in patient stratification and help identify actionable therapeutic targets. For example, the overexpression of RAD51 has been linked to decreased response to platinum chemotherapy, and its quantification has been proposed as a tool for clinical decision-making.

Beyond genomic analysis, liquid biopsy has become a promising non-invasive tool, offering real-time monitoring of tumor evolution. The main components of a liquid biopsy include circulating tumor DNA (ctDNA), circulating microRNAs (miRNAs), and serum proteins. ctDNA, released into the bloodstream through apoptosis or necrosis, reflects tumor burden and treatment response earlier than imaging or clinical symptoms. Advances in digital PCR and next-generation sequencing (NGS) technologies have significantly improved the sensitivity and specificity of ctDNA detection.

Circulating miRNAs also play a critical role as molecular biomarkers. Several studies have identified distinct miRNA expression patterns associated with platinum resistance. For instance, miR-320b and miR-320d have

demonstrated strong sensitivity in predicting treatment failure, while miR-148b-5p expression has been associated with improved survival in patients treated with decitabine and carboplatin.

Proteomic profiling adds another layer of valuable information. Proteins such as annexin A3, GSTO1-1, and IDHc have been linked to poor treatment response. Combining proteomic, genomic, and miRNA data into a multi-omics model improves the accuracy of patient stratification and provides a comprehensive understanding of tumor biology.

Furthermore, hematological biomarkers—particularly baseline absolute neutrophil counts and their dynamic variations during treatment—are emerging as valuable tools in the prognostic and predictive assessment of oncologic outcomes. Accumulating evidence from recent clinical studies indicates that patients presenting with baseline neutropenia prior to the initiation of chemotherapy are more likely to experience improved therapeutic responses, including higher tumor regression rates, prolonged progression-free survival (PFS), and extended overall survival (OS). These associations suggest an intrinsic link between initial bone marrow sensitivity and tumor chemosensitivity.

However, this apparent benefit is not without clinical implications. The enhanced response observed in neutropenic patients is frequently accompanied by a higher incidence of hematologic toxicities, such as grade 3–4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia, necessitating careful monitoring and dose adjustments. This paradox underscores the complex balance between treatment efficacy and tolerability.

In parallel, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)—a surrogate marker of systemic inflammation—has garnered increasing attention as a non-invasive and cost-effective indicator of prognosis. Elevated NLR values have been consistently correlated with an immunosuppressive and pro-tumoral microenvironment, driven by neutrophil-mediated inhibition of cytotoxic lymphocyte activity and promotion of angiogenesis. Consequently, high NLR levels have been linked to poorer clinical outcomes and decreased responsiveness to chemotherapy and immunotherapy across various solid tumors, including OC.

Taken together, these findings support the incorporation of routine hematologic profiling into the clinical decision-making process. Baseline neutrophil parameters and NLR values may serve not only as predictive markers of treatment efficacy but also as essential components of risk stratification models, potentially enabling more personalized and adaptive therapeutic strategies in oncologic care.

III. SPECIAL SECTION

This doctoral thesis aims to systematically analyze therapeutic strategies used in PROC, addressing the urgent need for a more personalized approach in oncologic treatment. As survival rates in PROC remain low and treatment options are limited, identifying clinical and biological predictors that can guide therapy selection is essential.

The overall goal of this research is to assess the efficacy, safety, and hematologic impact of the most frequently used treatment regimens in PROC—namely PLD, TOPO, and GEM—while identifying accessible, real-world predictive markers that can be implemented in daily clinical practice.

A retrospective study conducted at the OncoHelp Oncology Center in Timișoara between 2016 and 2021 included 78 patients with recurrent platinum-resistant OC. The primary objective was to evaluate the therapeutic regimens used and the predictive factors influencing time to treatment failure (TTF)—a key indicator of treatment efficacy and tolerability in real-world clinical practice.

Patients underwent up to nine lines of treatment, involving various chemotherapy combinations: PLD, TOPO, GEM, carboplatin, paclitaxel, etoposide, ifosfamide, and targeted therapies such as bevacizumab. TTF was defined as the time from treatment initiation to discontinuation, regardless of the reason: disease progression, toxicity, patient preference, or death.

The majority of patients were over 60 years old and were diagnosed at advanced stages (FIGO IIIC and IV), with serous carcinoma being the most common histological subtype (73%). The study showed that this subtype was associated with a significantly longer TTF compared to other histological types, supporting existing literature that indicates better OS for this tumor type.

In the analysis of therapeutic regimens, the addition of bevacizumab to PLD or TOPO was associated with a significantly longer TTF. For instance, PLD combined with bevacizumab had a median TTF of 195 days, compared to 140 days for PLD monotherapy. Similarly, TOPO with bevacizumab had a TTF of 236 days, versus 121 days for TOPO alone. These findings support data from the AURELIA study, which demonstrated the benefits of adding bevacizumab in recurrent platinum-resistant OC.

Other factors associated with longer TTF included age over 60 (particularly in those treated with TOPO, normal creatinine levels (0.65–1 mg/dL), and the use of PLD in earlier treatment lines. In contrast, an absolute neutrophil count $>6 \times 10^9/L$ was linked to a higher risk of early treatment discontinuation.

Interestingly, obese patients had a longer median TTF compared to underweight or normal-weight patients, although this correlation did not reach

statistical significance. This observation is discussed in the context of conflicting literature suggesting that both low and high body mass index may negatively impact prognosis in OC.

An important aspect of the study was the use of TTF as an endpoint. Unlike disease progression or OS, TTF accounts for all causes of treatment discontinuation, more accurately reflecting clinical practice and treatment tolerability.

The limitations of the study include its retrospective nature, the small sample size, and incomplete medical records (e.g., hematologic and biochemical data were not consistently available prior to 2018). These limitations highlight the need for more rigorous digital documentation to support future retrospective research.

In conclusion, the study provides valuable insights into real-world treatment of patients with recurrent platinum-resistant OC. Regimens including bevacizumab, as well as certain clinical and biological factors, may positively influence treatment duration. These data can help guide therapeutic decisions in clinical settings, contributing to a more personalized approach to therapy for this aggressive cancer type.

The second study is a retrospective observational study conducted between 2018 and 2023 at the OncoHelp Center in Timișoara. It aimed to compare the efficacy and safety of three chemotherapy regimens commonly used in the treatment of PROC: PLD, TOPO, and GEM. In the context of therapeutic limitations and the poor prognosis associated with PROC, the study evaluated indicators such as PFS, OS, liver function, and chemotherapy-associated toxicities.

A total of 856 patients were included, distributed as follows: 383 in the PLD group, 352 in the TOPO group, and 121 in the GEM group. All participants had a histologically confirmed diagnosis of epithelial ovarian carcinoma and experienced recurrence within 6 months of the last platinum-based chemotherapy cycle. Inclusion criteria also required an ECOG performance status between 0 and 2 and the availability of complete medical records. The treatment regimens were administered according to standard protocols, with dose adjustments based on tolerability.

The primary objective was evaluating PFS, while OS and the frequency of grade 3–4 hematologic toxicities (according to CTCAE v5.0) were secondary objectives. To assess chemotherapy-induced hepatic impairment, liver function biomarkers (ALT, AST, total bilirubin, and alkaline phosphatase) were monitored before and after treatment.

PLD demonstrated a modest but statistically significant advantage in terms of PFS compared to TOPO (6.8 vs. 5.9 months; $p = 0.048$). The differences between PLD and GEM were not substantial. However, OS did not differ significantly among the three groups: 14.2 months (PLD), 13.5 months (GEM), and 12.4 months (TOPO).

TOPO showed the highest rates of severe hematologic toxicities: neutropenia (47.4%), thrombocytopenia (42.3%), and anemia (32.7%). These side effects require strict monitoring and, in many cases, treatment discontinuation.

PLD was frequently associated with cutaneous toxicity. GEM had the most favorable toxicological profile, with significantly lower frequencies of hematologic and non-hematologic adverse effects, making it the best tolerated of the three regimens.

All three treatments increased hepatic markers, but the most significant changes were observed in the TOPO group. Significant post-treatment increases in ALT, AST, and total bilirubin levels were reported, indicating a more pronounced hepatic impact. PLD and especially GEM had a milder effect on liver function, making them more suitable for patients at higher hepatic risk.

Gastrointestinal toxicities (nausea, vomiting) and fatigue were also more frequent in the TOPO group, negatively affecting patients' quality of life. PLD and GEM had similar profiles for these effects, with a slight trend toward better tolerability in the GEM group.

Although the three regimens offer comparable benefits in terms of OS, PLD presents an advantage in disease control (PFS), while GEM stands out with a superior safety profile. Although effective, TOPO is associated with a higher risk of hematologic and hepatic toxicity, requiring careful patient selection and close clinical monitoring.

The study highlights the importance of personalizing treatment based on comorbidities, tolerability, and quality of life. Choosing the optimal regimen must consider both efficacy and the impact on toxicity and liver function. These real-world data contribute to optimizing treatment for patients with PROC and support the transition toward precision oncology.

The third study analyzed the impact of baseline neutropenia and neutrophil dynamics on prognosis and treatment response in patients with PROC. The research was conducted on a cohort of 250 patients treated between 2018 and 2022 at the OncoHelp Center in Timișoara, Romania.

Patients were divided into two groups based on absolute neutrophil count (ANC) prior to chemotherapy: those with baseline neutropenia ($ANC < 2000/mm^3$) and those without neutropenia ($ANC \geq 2000/mm^3$). The main

objectives were to compare tumor response, PFS, and OS between the two groups, as well as to assess hematologic toxicities and dynamic changes in neutrophil levels during treatment.

The results showed that patients with baseline neutropenia had a significantly better tumor response (47% vs. 27%, $p = 0.002$), longer PFS (8.2 months vs. 6.3 months, $p = 0.008$), and superior OS (14.5 months vs. 11.2 months, $p = 0.002$) compared to patients without neutropenia. At the same time, these patients experienced more hematologic toxicities, including severe neutropenia (Grade ≥ 3), anemia, and thrombocytopenia, indicating a higher risk of bone marrow suppression.

Statistical analysis demonstrated that baseline ANC is a valuable predictive marker for treatment response, with an AUC of 0.79 for OS, indicating good capacity to predict patient outcomes. Thus, baseline ANC could serve as a useful clinical tool for risk stratification and therapeutic decision-making in platinum-resistant OC.

In addition to its prognostic value, the study explored the biological implications of neutropenia. Neutrophils play a dual role in the tumor microenvironment: on one hand, they can support tumor growth through the release of pro-angiogenic and immunomodulatory factors; on the other hand, a decrease in their levels may reduce pro-tumoral inflammation and enhance chemotherapy efficacy. This balance between beneficial effects and the risks of marrow toxicity must be carefully monitored and managed.

Another important finding of the study is that baseline neutropenia may reflect increased sensitivity to chemotherapy, suggesting that patients with low ANC may exhibit systemic bone marrow suppression that also affects tumor cells. This association supports the integration of ANC assessment into treatment personalization algorithms.

In conclusion, the study proposes the use of baseline ANC as a simple, accessible, and valuable biomarker with the potential to improve prognosis and contribute to individualized treatment adaptation in platinum-resistant OC. Although the results are promising, the authors emphasize the need for validation through prospective, multicenter studies and potentially the integration of additional molecular and immunological factors.

IV. FINAL CONCLUSIONS

This doctoral thesis provides a comprehensive, multidimensional, and clinically applicable analysis of therapeutic strategies and predictive factors involved in personalizing treatment for PROC. The research significantly contributes to strengthening the scientific foundation for individualized treatment

in gynecologic oncology, with a particular focus on integrating hematologic biomarkers, comparative treatment efficacy, and tolerability.

One of the study's most relevant findings is the identification of baseline neutropenia (low absolute neutrophil count) as an independent predictive and prognostic hematologic biomarker. The study demonstrated that patients with baseline neutropenia had better tumor responses, longer, and superior OS. These associations support the use of routine hematologic parameters in patient stratification and treatment adjustment, offering a valuable and accessible clinical tool in oncologic practice.

Another central element of the thesis is the comparative analysis of three standard chemotherapy regimens: PLD, TOPO, and GEM. The study highlighted that PLD provides better disease control, with no significant differences in OS compared to the other regimens. However, toxicity profiles were markedly different: TOPO was associated with the highest rates of severe adverse reactions, while GEM proved to be the best tolerated. These findings confirm the need for a patient-centered approach, where treatment selection must balance efficacy with safety and quality of life.

The research also includes an important methodological contribution: the development of a personalized treatment algorithm based on the integration of hematologic and clinical data. This model can guide oncologists in selecting the optimal therapy for each individual patient, helping to improve outcomes and reduce treatment-related toxicity.

The thesis stands out through the scientific and clinical impact of its findings. Results have been disseminated in specialized journals and at international conferences, contributing to the direction of future research and potentially informing updates to clinical guidelines for the treatment of PROC. Moreover, the thesis lays a solid foundation for future prospective, multicenter studies required for the validation and refinement of the proposed model.

The personal contributions of the author are multiple: • Identified baseline neutropenia as an independent predictive biomarker;

- Systematically compared the efficacy and toxicity of PLD, TOPO, and GEM in a real-world cohort;
- Developed a personalized treatment algorithm with direct clinical applicability;
- Demonstrated the value of integrating hematologic data into therapeutic decision-making;
- Contributed to the international dissemination of clinically relevant findings.

In conclusion, this doctoral research makes an essential contribution to the field of personalized oncology by offering a practical and scientific framework for optimizing treatment in PROC. The integration of hematologic biomarkers into therapeutic strategies supports a modern, patient-oriented approach and paves the way for more effective and better-tolerated therapies for this challenging pathology.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XII – OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE
CLINICA UNIVERSITARĂ DE OBSTETRICĂ ȘI
GINECOLOGIE II**

RADU-DUMITRU DRAGOMIR



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**STRATEGII TERAPEUTICE ȘI FACTORI
PREDICTIVI ÎN PERSONALIZAREA
TRATAMENTULUI CANCERULUI OVARIAN
REZISTENT LA PLATINĂ**

Conducător Științific
PROF. DR. SAS IOAN

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCERE

Cancerul ovarian (CO) este una dintre cele mai agresive și letale neoplazii ginecologice, caracterizată printr-o rată ridicată de recidivă și un prognostic rezervat, în special în stadiile avansate. Deși chimioterapia pe bază de platină reprezintă standardul terapeutic inițial, un procent semnificativ de pacienți dezvoltă rezistență la tratament, definind astfel categoria de cancer ovarian recurent rezistent la platină (PROC). Această formă a bolii limitează sever opțiunile terapeutice și scade dramatic rata de supraviețuire.

Motivația principală a cercetării prezentate în această teză pornește de la necesitatea stringentă de a optimiza strategiile terapeutice și de a identifica factori predictivi care să permită personalizarea tratamentului în PROC. Avansurile recente în biologia moleculară, imunoterapie și terapii țintite au deschis noi direcții de cercetare, însă integrarea acestor descoperiri în practica clinică necesită o abordare complexă și bine fundamentată.

La nivel global, incidența ridicată a CO și rata mare de recurență, în special în formele rezistente la platină, justifică intensificarea cercetărilor în această arie. În România, preocuparea academică pentru personalizarea tratamentului în oncologie este în creștere, iar această teză contribuie la consolidarea expertizei locale prin analizarea unor grupuri de pacienți tratați cu terapii standard și emergente.

Scopul general al cercetării este evaluarea strategiilor terapeutice utilizate în tratamentul PROC și identificarea factorilor clinici și biologici ce pot prezice răspunsul la tratament. Sunt analizate comparativ eficiența și profilurile de siguranță ale agenților chimioterapici utilizați frecvent (PLD, topotecan, gemcitabină), cu accent pe rolul parametrilor hematologici, în special neutropenia inițială și dinamica neutrofilelor, ca posibili predictorii ai răspunsului tumoral. De asemenea, este explorată relația dintre statusul funcțional al pacienților, comorbidități și evoluția clinică.

Teza este structurată într-o parte generală care oferă o sinteză actualizată asupra mecanismelor de rezistență la platină, strategiilor terapeutice curente și emergente, precum și a biomarkerilor predictivi; și o parte specială care cuprinde cercetările aplicative desfășurate, bazate pe date retrospective și analize comparative. Rezultatele obținute pot contribui la dezvoltarea unor algoritmi de tratament personalizați, susținând tranziția de la abordările terapeutice standardizate către oncologia de precizie în CO.

II. PARTEA GENERALĂ

CO reprezintă una dintre cele mai agresive neoplazii ginecologice, fiind diagnosticat frecvent în stadii avansate, ceea ce conduce la un prognostic

rezervat și la rate ridicate de recurență. O provocare majoră în tratamentul acestui tip de cancer o reprezintă rezistența la chimioterapia pe bază de platină, o problemă întâlnită la un procent semnificativ de paciente care dezvoltă PROC. În contextul limitărilor terapiilor actuale, medicina personalizată câștigă teren, punând accent pe identificarea biomarkerilor predictivi și a caracteristicilor moleculare care pot ghida selecția și adaptarea tratamentului.

Platinumul și derivații săi, precum carboplatina sau cisplatina, acționează prin inducerea de leziuni ale ADN-ului, declanșând apoptoza celulară. Totuși, anumite tumori dezvoltă mecanisme complexe de rezistență, fie prin intensificarea reparației ADN (de exemplu, prin supraexpresia proteinei RAD51), fie prin reducerea acumulării intracelulare a medicamentului sau modificarea apoptozei. Alterările la nivelul genei BRCA1/2 și ale altor componente implicate în repararea prin recombinare omoloagă (HRR) determină un fenotip de instabilitate genomică numit deficiență de recombinare omoloagă (HRD). Tumorile HRD-pozitive răspund favorabil la inhibitori PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase), demonstrând astfel valoarea predictivă a acestor biomarkeri.

În ultimele decenii, progresele în analiza transcriptomică și genomică au permis caracterizarea mai profundă a profilurilor moleculare ale tumorilor rezistente la platină. Profilarea acestor alterări genetice nu doar că ajută la stratificarea pacientelor, dar permite și identificarea unor ținte terapeutice specifice. Spre exemplu, supraexpresia RAD51 a fost corelată cu o scădere semnificativă a răspunsului la chimioterapia pe bază de platină, iar cuantificarea expresiei acestei proteine a fost propusă ca instrument de ghidare a deciziilor terapeutice.

Pe lângă analiza genomică, biopsia lichidă a devenit un instrument de interes major, datorită caracterului său non-invaziv și a capacității de a reflecta dinamica tumorală în timp real. Componentele majore ale biopsiei lichide includ ADN-ul tumoral circulant (ctDNA), microARN-urile circulante (miRNA) și proteinele serice. CtDNA-ul, fragmentat în circulație în urma apoptozei sau necrozei celulare, poate reflecta în timp real răspunsul la tratament și poate detecta recurențele cu săptămâni sau luni înainte de apariția simptomelor clinice sau modificărilor imagistice. Avansul tehnologic în domeniul PCR digital și al secvențierii de nouă generație (NGS) a permis creșterea sensibilității și specificității în detectarea ctDNA.

Profilarea miRNA-urilor circulante adaugă o altă dimensiune importantă. S-a demonstrat că anumite miRNA-uri sunt reglate în mod diferențiat în tumorile rezistente la platină, iar expresia lor poate fi utilizată ca biomarker predictiv. De exemplu, miR-320b și miR-320d s-au dovedit a avea o sensibilitate

ridicată în anticiparea rezistenței, iar miR-148b-5p a fost asociat cu supraviețuirea prelungită la pacientele tratate cu decitabină și carboplatină.

Profilarea proteomică a serului pacientelor oferă, de asemenea, informații valoroase. Proteine precum annexin A3, GSTO1-1 sau IDHc au fost identificate ca fiind corelate cu un răspuns slab la chimioterapie. Combinația acestor markeri proteici cu ctDNA și miRNA într-un model multi-omic crește acuratețea stratificării pacientelor și oferă o imagine completă asupra biologiei tumorale și a evoluției bolii.

De asemenea, parametrii hematologici, în special neutropenia de bază și dinamica neutrofilelor, au fost corelați cu prognosticul pacientelor. Studii recente au demonstrat că pacientele cu neutropenie la inițierea chimioterapiei au avut rate de răspuns tumoral mai bune, supraviețuire globală (OS) și supraviețuire fără progresie (PFS) semnificativ mai lungi. Totodată, un raport neutrofile/limfocite crescut este asociat cu un mediu tumoral proinflamator și un prognostic nefavorabil. Aceste descoperiri sugerează că monitorizarea parametrilor hematologici ar putea deveni o componentă importantă în personalizarea tratamentului oncologic.

III. PARTEA SPECIALA

Această lucrare de doctorat își propune să analizeze în mod sistematic strategiile terapeutice utilizate în CO recurent rezistent la platină (PROC), în contextul nevoii crescânde de personalizare a tratamentului oncologic. Întrucât supraviețuirea în această patologie rămâne redusă, iar opțiunile terapeutice sunt limitate, identificarea unor factori clinici și biologici care pot ghida selecția tratamentului devine esențială.

Scopul general al cercetării este evaluarea eficienței, siguranței și profilului hematologic al celor mai frecvent utilizate terapii în PROC – în special Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD), Topotecan (TOPO) și Gemcitabină (GEM) – precum și identificarea unor parametri predictivi accesibili care pot fi utilizați în practica medicală curentă.

Lucrarea este structurată în jurul a trei studii clinice realizate pe cohorte de paciente tratate în practica reală, cu scopul de a integra datele biologice și clinice în modele predictive aplicabile. Rezultatele obținute vor contribui la dezvoltarea unui algoritm terapeutic personalizat și la îmbunătățirea abordării oncologice în formele rezistente de cancer ovarian.

Primul studiu retrospectiv studiu retrospectiv, desfășurat la Centrul Oncologic OncoHelp din Timișoara între 2016 și 2021, a inclus 78 de paciente cu cancer ovarian recurent și rezistent la platină. Scopul principal a fost

evaluarea regimurilor terapeutice utilizate și a factorilor predictivi care influențează timpul până la întreruperea tratamentului (TTF – time to treatment failure), un indicator important al eficacității și tolerabilității tratamentului în practica clinică reală.

Pacientele au fost supuse la până la nouă linii de tratament, fiind utilizate combinații variate de chimioterapice: doxorubicină pegylată (PLD), topotecan, gemcitabină, carboplatină, paclitaxel, etoposid, ifosfamidă, și terapii țintite precum bevacizumab. TTF a fost măsurat ca intervalul dintre inițierea tratamentului și întreruperea acestuia, indiferent de motiv: progresie, toxicitate, preferința pacientei sau deces.

Majoritatea pacienților aveau peste 60 de ani și au fost diagnosticate în stadii avansate (FIGO IIIC și IV), serous carcinoma fiind cel mai frecvent subtip histologic (73%). Studiul a arătat că acest subtip a fost asociat cu un TTF semnificativ mai lung decât celelalte forme histologice, ceea ce confirmă literatura care indică o supraviețuire globală mai bună pentru acest tip tumoral.

În analiza regimurilor terapeutice, s-a observat că adăugarea bevacizumabului la PLD sau topotecan a fost corelată cu un TTF semnificativ mai lung. De exemplu, PLD combinat cu bevacizumab a avut un TTF mediu de 195 zile, comparativ cu 140 zile pentru PLD în monoterapie. De asemenea, topotecan cu bevacizumab a avut un TTF de 236 zile, față de 121 zile pentru topotecan singur. Aceste rezultate susțin datele din studiul AURELIA, care a demonstrat beneficiile adăugării bevacizumabului în PROC.

Alți factori asociați cu un TTF mai lung au fost vârsta peste 60 de ani (în special pentru cele tratate cu topotecan), valorile normale ale creatininei (0.65–1 mg/dL), și utilizarea PLD în primele linii terapeutice. În schimb, un număr absolut de neutrofile $>6 \times 10^9/L$ a fost asociat cu un risc crescut de întrerupere precoce a tratamentului.

Interesant, pacienții cu obezitate au avut un TTF mediu mai lung comparativ cu cei subponderali sau normoponderali, însă această corelație nu a atins semnificație statistică. Această observație este discutată în contextul datelor contradictorii din literatură, care sugerează că atât indicele de masă corporală scăzut, cât și cel crescut pot influența negativ prognosticul în CO.

Un aspect important al studiului a fost utilizarea TTF ca endpoint. Spre deosebire de progresia bolii sau supraviețuirea globală, TTF ia în considerare toate cauzele de întrerupere a tratamentului, reflectând mai fidel situația din practica clinică și tolerabilitatea tratamentelor.

Limitările studiului includ caracterul său retrospectiv, numărul redus de pacienți și absența unor date complete din fișele medicale (de exemplu, înainte

de 2018 nu erau disponibile constant date hematologice și biochimice). Aceste limitări subliniază nevoia unei documentări digitale mai riguroase pentru a susține cercetările retrospective viitoare.

În concluzie, studiul oferă o imagine valoroasă asupra tratamentului real al pacientelor cu cancer ovarian recurent și rezistent la platină. Regimurile care includ bevacizumab, precum și anumiți factori clinici și biologici, pot influența pozitiv durata tratamentului. Aceste date pot ghida deciziile terapeutice în clinici, contribuind la o abordare mai personalizată a terapiei în acest tip agresiv de cancer.

Cel de-al doilea studiu este de tip studiu retrospectiv observațional, desfășurat în perioada 2018–2023 la Centrul OncoHelp din Timișoara, și-a propus să compare eficiența și siguranța a trei regimuri chimioterapice frecvent utilizate în tratamentul cancerului ovarian recurent rezistent la platină (PROC): Doxorubicina Lipozomală Pegilată (PLD), Topotecanul (TOPO) și Gemcitabina (GEM). În contextul limitărilor terapeutice și al prognosticului rezervat în PROC, studiul a urmărit indicatori precum supraviețuirea fără progresie (PFS), supraviețuirea globală (OS), funcția hepatică și toxicitățile asociate chimioterapiei.

Au fost incluse 856 de paciente, repartizate astfel: 383 în grupul PLD, 352 în grupul TOPO și 121 în grupul GEM. Toate participantele aveau diagnostic histologic confirmat de carcinom ovarian epitelial și au prezentat recidivă în termen de 6 luni de la ultima cură de chimioterapie pe bază de platină. Criteriile de includere au mai presupus un scor ECOG între 0–2 și existența fișelor medicale complete. Regimurile terapeutice au fost administrate conform protocoalelor standard, cu ajustări de doză în funcție de tolerabilitate.

Obiectivul principal a fost evaluarea PFS, iar OS și frecvența toxicităților hematologice de grad 3–4 (conform CTCAE v5.0) au fost obiective secundare. Au fost monitorizați și biomarkerii funcției hepatice (ALT, AST, bilirubina totală și fosfataza alcalină) înainte și după tratament pentru a evalua afectarea hepatică indusă de chimioterapie.

PLD a demonstrat un avantaj modest, dar semnificativ statistic, în ceea ce privește PFS comparativ cu TOPO (6,8 vs. 5,9 luni; $p = 0,048$). Diferențele dintre PLD și GEM nu au fost semnificative. În schimb, OS nu a diferit semnificativ între cele trei grupuri: 14,2 luni (PLD), 13,5 luni (GEM) și 12,4 luni (TOPO).

TOPO s-a evidențiat ca având cele mai ridicate rate de toxicități hematologice severe: neutropenie (47,4%), trombocitopenie (42,3%) și anemie (32,7%). Aceste efecte secundare impun monitorizare strictă și, în multe cazuri, întreruperea tratamentului.

PLD a fost asociat frecvent cu toxicitate cutanată. GEM a avut cel mai favorabil profil toxicologic, cu frecvențe semnificativ mai mici de reacții adverse hematologice și non-hematologice, fiind considerat cel mai bine tolerat dintre cele trei regimuri.

Toate cele trei tratamente au determinat creșteri ale valorilor markerilor hepatici, însă cele mai mari modificări au fost observate în grupul TOPO. Creșteri semnificative ale valorilor ALT, AST și bilirubinei totale au fost raportate post-tratament, ceea ce indică un impact hepatic mai accentuat. PLD și mai ales GEM au avut un impact mai redus asupra funcției hepatice, ceea ce le face mai potrivite pentru pacienți cu risc hepatic crescut.

Toxicitățile gastrointestinale (greață, vărsături) și fatigabilitatea au fost de asemenea mai frecvente în grupul TOPO, ceea ce afectează negativ calitatea vieții pacienților. PLD și GEM au avut profiluri similare privind aceste efecte, cu o ușoară tendință de tolerabilitate mai bună în grupul GEM.

Deși cele trei regimuri oferă beneficii comparabile din perspectiva supraviețuirii globale, PLD prezintă un avantaj în ceea ce privește controlul bolii (PFS), iar GEM se evidențiază printr-un profil de siguranță superior. TOPO, deși eficient, este asociat cu un risc crescut de toxicitate hematologică și hepatică, necesitând o selecție atentă a pacienților și supraveghere clinică riguroasă.

Studiul subliniază importanța personalizării tratamentului în funcție de comorbidități, tolerabilitate și calitatea vieții. Alegerea regimului optim trebuie să ia în considerare nu doar eficiența, ci și impactul asupra toxicității și funcției hepatice. Aceste date din practica reală contribuie la optimizarea tratamentului pacienților cu PROC și susțin tranziția către o oncologie de precizie.

Cel de-al treilea studiu a analizat impactul neutropeniei inițiale și al dinamicii neutrofilelor asupra prognosticului și răspunsului la tratament în cazul pacienților cu PROC. Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 250 de pacienți tratați între 2018 și 2022 la Centrul OncoHelp din Timișoara, România.

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de numărul absolut de neutrofile (ANC) înainte de chimioterapie: cei cu neutropenie inițială ($ANC < 2000/mm^3$) și cei fără neutropenie ($ANC \geq 2000/mm^3$). Obiectivele principale au fost compararea răspunsului tumoral, a supraviețuirii fără progresie (PFS) și a supraviețuirii globale (OS) între cele două grupuri, precum și analizarea toxicităților hematologice și a modificărilor dinamice ale neutrofilelor pe parcursul tratamentului.

Rezultatele au arătat că pacienții cu neutropenie inițială au prezentat un răspuns tumoral semnificativ mai bun (47% vs. 27%, $p = 0.002$), o PFS mai lungă (8.2 luni vs. 6.3 luni, $p = 0.008$) și o supraviețuire globală superioară (14.5 luni vs. 11.2 luni, $p = 0.002$) comparativ cu pacienții fără neutropenie. În același

timp, aceste paciente au fost mai expuse la toxicități hematologice, precum neutropenie severă (Grade ≥ 3), anemie și trombocitopenie, sugerând un risc crescut de supresie medulară.

Analiza statistică a demonstrat că ANC-ul de bază este un marker predictiv valoros pentru răspunsul la tratament, cu o AUC de 0.79 pentru OS, indicând o capacitate bună de a prezice evoluția pacientelor. Astfel, ANC-ul bazal ar putea fi utilizat ca un instrument clinic util pentru stratificarea riscului și pentru ghidarea deciziilor terapeutice în PROC.

Pe lângă valoarea sa prognostică, studiul a explorat implicațiile biologice ale neutropeniei. Neutrofilele au un rol dublu în microambientul tumoral: pe de o parte pot susține creșterea tumorală prin eliberarea de factori proangiogenici și imunomodulatori, iar pe de altă parte, scăderea nivelului acestora poate reduce inflamația pro-tumorală și poate favoriza eficiența chimioterapiei. Acest echilibru între efectele benefice și riscurile toxicității medulare trebuie atent monitorizat și gestionat.

Un alt rezultat important al studiului este că neutropenia de bază ar putea reflecta o sensibilitate crescută la chimioterapie, sugerând că pacientele cu ANC scăzut prezintă o suprimare medulară sistemică ce se extinde și asupra celulelor tumorale. Această asocieră susține integrarea evaluării ANC-ului în algoritmul de personalizare a tratamentului.

În concluzie, studiul propune utilizarea ANC-ului bazal ca biomarker simplu, accesibil și valoros, cu potențial de a îmbunătăți prognosticul și de a contribui la adaptarea individualizată a tratamentului în PROC. Deși rezultatele sunt promițătoare, autorii subliniază necesitatea validării acestor constatări prin studii prospective, multicentrice și eventual integrarea altor factori moleculari și imunologici.

IV. CONCLUZII FINALE

Prezenta lucrare de doctorat oferă o analiză complexă, multidimensională și aplicabilă clinic asupra strategiilor terapeutice și factorilor predictivi implicați în personalizarea tratamentului pentru PROC. Cercetarea aduce o contribuție semnificativă la consolidarea bazei științifice privind tratamentul individualizat în oncologie ginecologică, cu accent pe integrarea biomarkerilor hematologici, a eficienței comparative a tratamentelor și a tolerabilității acestora.

Unul dintre cele mai relevante rezultate ale studiului este identificarea neutropeniei inițiale (valori scăzute ale neutrofilelor absolute) ca un biomarker hematologic cu valoare predictivă și prognostică independentă. Studiul a

demonstrat că pacientele cu neutropenie bazală au prezentat un răspuns tumoral mai bun, o supraviețuire fără progresie prelungită și o supraviețuire globală superioară. Aceste asocieri susțin utilizarea parametrilor hematologici uzuali în stratificarea pacienților și ajustarea tratamentului, oferind un instrument clinic accesibil și valoros în practica oncologică.

Un alt element central al tezei este analiza comparativă a trei regimuri chimioterapice standard: PLD, TOPO și GEM. Studiul a evidențiat că PLD oferă un control mai bun al bolii, fără diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea globală comparativ cu celelalte regimuri. În schimb, profilurile de toxicitate au fost marcant diferite: TOPO a fost asociat cu cele mai multe reacții adverse severe, în timp ce GEM s-a dovedit a fi cel mai bine tolerat. Aceste date confirmă necesitatea unei abordări centrate pe pacient, în care selecția tratamentului trebuie să echilibreze eficiența cu siguranța și calitatea vieții.

Cercetarea include, de asemenea, o contribuție metodologică importantă: dezvoltarea unui algoritm de tratament personalizat, bazat pe integrarea datelor hematologice și clinice. Acest model poate ghida oncologii în alegerea terapiei optime pentru fiecare pacientă în parte, contribuind la îmbunătățirea prognosticului și reducerea toxicității asociate tratamentului.

Lucrarea se remarcă și prin impactul științific și clinic al rezultatelor. Acestea au fost diseminate în reviste de specialitate și la conferințe internaționale, contribuind la direcționarea cercetărilor viitoare și potențial la actualizarea ghidurilor clinice în tratamentul PROC. Mai mult, teza oferă o bază solidă pentru studii viitoare prospective, multicentrice, necesare pentru validarea și rafinarea modelului propus.

Contribuțiile personale sunt multiple:

- A identificat neutropenia de bază ca biomarker predictiv independent;
- A comparat în mod sistematic eficiența și toxicitatea PLD, TOPO și GEM într-un cohort real-world;
- A construit un algoritm de tratament personalizat, cu aplicabilitate clinică directă;
- A demonstrat valoarea integrării datelor hematologice în decizia terapeutică;
- A contribuit la diseminarea rezultatelor cu relevanță internațională.

În concluzie, această cercetare doctorală aduce o contribuție esențială în domeniul oncologiei personalizate, oferind un cadru practic și științific pentru optimizarea tratamentului în PROC. Integrarea biomarkerilor hematologici în strategia terapeutică susține o abordare modernă, orientată către pacient, și

deschide calea către terapii mai eficiente și mai bine tolerate în această patologie dificilă.