

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ" DIN
TIMIȘOARA
DEPARTAMENTUL XII OBSTETRICĂ – GINECOLOGIE**

FURĂU ALEXANDRU-MARIUS



**REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT**

**SEMNIFICAȚIA FACTORILOR DE RISC, ASPECTE CLINICO-
HISTOPATOLOGICE ȘI MARKERI BIOLOGICI CU ROL
PREDICTIV ÎN CANCERUL ENDOMETRIAL**

Coordonator științific:
PROF. UNIV. DR. CRAINA MARIUS

**Timișoara
2021**

CUPRINS

CUPRINS	II
PARTEA GENERALĂ.....	1
Date statistice în cancerul endometrial.....	2
Factorii de risc și cei protectori în cancerul endometrial.....	2
Prevenția cancerului endometrial.....	3
Stadializarea FIGO și gradingul în cancerul endometrial	3
Markeri imunohistochimici în diagnosticul cancerului endometrial	3
Abordarea terapeutică în cancerul endometrial	3
Noi perspective de diagnostic precoce: evaluarea riscului pentru cancer endometrial (REC) prin ultrasonografie transvaginală (TVS).....	4
PARTEA SPECIALĂ	5
Morbiditatea prin cancerul endometrial în raport cu cazurile analizate	5
Indexul de Comorbiditate Charlson în leziunile endometriale	6
Rolul ecografiei în cancerul endometrial	7
Studiul grupelor populaționale la risc, prin aprecierea cunoștințelor și percepției cancerului endometrial, în județele Arad și Timiș	7
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII	9
BIBLIOGRAFIE	12

PARTEA GENERALĂ

Cancerul endometrial este cea mai frecventă patologie neoplazică a uterului și al șaselea cel mai diagnosticat cancer la femeie. Incidența prin cancer endometrial crește cu vârsta și este cel mai frecvent între 45-65 de ani [1]. Cele mai frecvente sunt cancerurile endometriale endometrioid, dependente estrogenic, hiperplazia precedându-le invariabil. Expunerea la estrogen fără contrabalansarea cu progesteron (în obezitate, nuliparitate, menstruație precoce, menopauza tardivă, terapia de substituție post menopauză), sunt factori determinanți ai cancerului endometrial; cele mai multe carcinoame endometriale endometrioid sunt tumori de grad scăzut (G_1 sau G_2), ușor de diagnosticat, cu rate de supraviețuire la 5 ani de peste 90% [1].

Cancerul endometrial cu celule seroase și clare au însă un grad histologic înalt, sunt independente estrogenic și apar din endometrul atrofic al femeii la postmenopauză, deși au fost descrise cazuri la paciente fără atrofie endometrială [1]. Nu pot fi identificați factorii de risc pentru aceste canceruri, în afara vârstei crescute, deși pot exista leziuni precanceroase cu prezența proteinei tumorale p53 ("gardianul genomului" [2]), displazie endometrială glandulară sau carcinom endometrial intra-epitelial [3]; rata de supraviețuire este scăzută la 5 ani, sub 45% [4]. Determinismul genetic al acestor canceruri face obiectul numeroaselor cercetări, dar cele mai multe studii genetice s-au axat pe carcinoamele endometriale endometrioid EEC, celelalte două rămânând astfel relativ slab definite.

Toate cele de mai sus m-au determinat să aleg această temă de cercetare, patologia neoplazică a corpului uterin fiind importantă prin implicațiile pe care le are asupra unui număr mare de paciente precum și complexitatea diagnosticului și tratamentului. Am considerat că prin aprofundarea acestei teme pot contribui la îmbunătățirea algoritmilor de depistare a persoanelor la risc și de diagnostic precoce a bolii tumorale endometriale, ceea ce ar conduce la un management de succes, demonstrat prin rata crescută de supraviețuire.

Deși sunt cunoscuți în mare parte factorii de risc prevenibili și cei care nu pot fi preveniți, stadializarea FIGO și grading-ul cancerului endometrial au atins un consens, totodată persistând controversile privind subclasificarea histologică; markerii utilizați în clinică pentru caracterizarea imunofenotipică a leziunilor endometriale nu sunt validați întotdeauna, iar perspectivele în cercetarea metodelor de diagnostic precoce și de evaluare a acurateții ecografiei intravaginale, precum și declarația de consens privind terminologia IETA, rămân în discuție pentru analiza rolului lor în diagnosticul precoce și cel diferențial al cancerului endometrial.

Date statistice în cancerul endometrial

Datele Globocan în anul 2018, arată că incidența standardizată pe vârste are cele mai mari valori pentru America de Nord (20,5 la 100.000 femei, cu 3,0 la 100.000 decese), pe locul II fiind Europa Centrală și de Est cu 19,0 la 100.000, cu 3,9 la 100.000 decese [5]. În România în anul 2018, au fost înregistrate 2.470 cazuri de cancer endometrial, 6,4% din totalul cancerelor la femeie, ocupând locul 11 privind cancerele nou diagnosticate [6], cu mortalitatea prin cancer endometrial pe locul 21 în Europa. Prevalența la 5 ani, indiferent de vârstă, arată că sunt 8.478 femei care trăiesc cu cancer endometrial în România anului 2018, ceea ce înseamnă o incidență de 83,98‰.

Factorii de risc și cei protectori în cancerul endometrial

Obezitatea. Comparativ cu femeia normoponderală, femeia obeză (IMC peste 30), manifestă un risc de două ori mai crescut pentru EC [7].

Factorii hormonal. După menopauză producția echilibrată a estrogenului și progesteronului de către ovar încetează, dar mici cantități de estrogeni apar din depozitele de țesut gras, estrogenul postmenopauzal având impact mult mai mare decât cel anterior menopauzei [8].

Terapia estrogenică și tratamentul anticoncepțional trebuie supuse evaluării riscurilor versus beneficiilor [9], iar **sarcina** protejează femeia datorită producției de progesteron [10].

Dieta și exercițiul fizic. Alimentația fără grăsimi și exercițiul fizic scad riscul pentru EC la femeile care fac mișcare cel puțin 150 de minute pe săptămână [11].

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt frecvente la obezi sau sedentari, fără a fi stabilit dacă efectul lor în riscul pentru cancer endometrial este direct sau asociat cu celelalte condiții [12].

Istoricul familial. În familiile cu sindrom Lynch, există risc crescut pentru cancerul de colon, femeile cu acest sindrom pot dezvolta cancer endometrial la o rată cu 70% mai mare. **Cancerul de sân sau cancerul ovarian** reprezintă riscuri redutabile, în vreme ce **hiperplazia endometrială** este risc minor pentru cancerul endometrial.

Menarha precoce și menopauza tardivă. Menarha precoce crește riscul pentru toate bolile cardiovasculare [13]. Menopauza tardivă este în relație cu cancerul de sân și hepatic, dar relația cu cancerul endometrial este controversată.

Sindromul ovarului polichistic (PCOS) este risc crescut pentru EC, dar nu există risc pentru cancerul ovarian sau cel de sân [14].

Steriletul, dispozitiv uterin (IUD), se pare că induce un risc scăzut pentru EC, dar datele sunt sărace și limitate la cele care nu conțin hormoni.

Vârsta este un factor de risc pentru toate tipurile de cancer [15].

Radioterapia. Recent a fost identificat un efect indus de radiații la distanță (RIBE), prin care celulele neiradiate din vecinătate sau mai depărtate, manifestă răspunsuri similare cu cele iradiate. Înțelegerea răspunsului celulelor

canceroase vizate și din vecinătate la iradiere va duce la îmbunătățirea eficienței terapeutice [16].

Prevenția cancerului endometrial

Pentru prevenirea EC trebuie înlăturați factorii de risc comportamentali prin menținerea greutății optime, controlul glicemiei și a sindromului metabolic, evitarea sedentarismului, dieta cu fibre, examinarea periodică ginecologică, urmărirea și tratarea hiperplaziei endometriale, consiliere genetică și terapie hormonală la nevoie.

Stadializarea FIGO și gradul în cancerul endometrial

Stadializarea FIGO în cancerul endometrial este chirurgicală, iar gradul de diferențiere histologică descrie aspectul celulelor canceroase comparativ cu cele normale, evaluate microscopic, fiind la Risc scăzut: Stadiul IA (G_1 și G_2) cu tipul endometrioid, la Risc intermediar: Stadiul IA G_3 cu tipul endometrioid și Stadiul IB (G_1 și G_2) cu tipul endometrioid, la Risc crescut: Stadiul IB G_3 cu tipul endometrioid în toate stadiile și cu tipul non-endometrioid. Conform standardelor actuale în aplicarea FIGO și gradului-lui, în cancerul endometrial endometrioid (EEC) [17], aprecierea se bazează pe gradul de diferențiere glandulară: gradul 1 prezintă structură solidă, neglandulară, cu creștere scuamoasă, sub 5% din volumul tumoral; gradul 2 prezintă structură solidă, neglandulară, cu creștere scuamoasă între 6% - 50% din volumul tumoral; gradul 3 prezintă structură solidă, neglandulară, cu creștere scuamoasă, peste 50% din volumul tumoral.

Markeri imunohistochimici în diagnosticul cancerului endometrial

D2-40 (podoplanina), poate indica riscul de metastazare în ganglionii limfatici [18]. **Pancytokeratina PANCK (AE1-AE3)**, este utilă ca screening pentru majoritatea carcinoamelor umane. **Citokeratina 7 (CK₇, K₇)** prezintă CK₇ în absența CK₂₀ este un bun indicator pentru cancerul endometrial [19]. **CD₁₀ (Neprilisina)**, poate ajuta la tranșarea diagnosticului [20] alături de **Cromogranina A și Ki67**, care au valoare predictivă evolutivă în oncologie [21]. **Vimentina**, în asocieră cu receptorii pentru estrogen (ER) și de cei progesteronici (PR sau PgR), constituie standardul pentru imunofenotipul tipic [22]. **Inhibinele/activinele** nu sunt încă certificate clar ca fiind importante în prognosticul și implicațiile clinice în adenocarcinoamele endometrioide, deși unele studii indică prezența lor în corelație cu gradul histologic, stadializarea chirurgicală și invazia miometrială [23].

Abordarea terapeutică în cancerul endometrial

Tratamentul de elecție în EC este chirurgical, prin histerectomie, frecvent însoțită de salpingo-ooforectomie și îndepărtarea ganglionilor limfatici, care poate fi urmată de lavajul peritoneal, omentectomia și biopsia peritoneală. Cartografierea ganglionilor limfatici santinelă este utilă în fazele incipiente ale cancerului endometrial, atunci când nu se poate concluziona diseminarea EC

prin testele imagistice [24]. Radioterapia se decide în raport cu stadiul, grading-ul tumoral, optându-se pentru radioterapie externă, internă (brachiterapie), sau asocierea lor. Terapia hormonală se utilizează în stadiile III-IV și în cele recurente și se asociază frecvent cu chimioterapia [25]. Terapia țintită, cu blocanții de angiogeneză (Bevacizumab), inhibitori mTOR (Everolimus, Temsirolimus, Ridaforolimus) și inhibitori BMI1(PTC-028), utilizează molecule care se adresează strict unor modificări din celula canceroasă [26]. În terapia cancerului endometrial – la formele rare, un studiu clinic de faza II, a demonstrat că Trastuzumabul în combinație cu alte chemoterapice au fost eficiente [27].

Noi perspective de diagnostic precoce: evaluarea riscului pentru cancer endometrial (REC) prin ultrasonografie transvaginală (TVS)

În populația feminină în general, nu există o metodă de screening consacrată cancerului endometrial (decât în relație cu sindromul Lynch); în plus, nu există un consens pentru valoarea-limită (cut-off) pentru grosimea endometrului (ET) de la care să fie considerată anormalitatea. Multe studii consideră valoarea ET ≥ 5 mm la femeia în menopauză cu sângerare o graniță care trebuie să oblige la investigații [28]. TVS este inclusă într-o mulțime de algoritmi de aprecierea a riscului pentru cancerul endometrial, pentru ca în anul 2008, să se statuteze un grup internațional de analiză a tumorilor endometriale, care au consacrat terminologia IETA pe baza definițiilor și măsurătorilor necesare pentru descrierea sonografică a endometrului și leziunilor intrauterine [29]. S-au concretizat modele matematice care includ variabile ecografice în tonuri de gri și Doppler Color, cum sunt ecogenitatea endometrială, morfologia vascularizației endometrului, care ajută la calcularea riscului de malignitate în sângerarea din postmenopauză și cu grosime endometrială ET peste 4,5 mm [30]. Criteriile IETA sunt: a) Aspectul endometrului: 1. omogen (fără arii chistice) și 2. neomogen (cu arii chistice); b) Joncțiunea endo-miometrială: 1. regulată, 2. neregulată, 3. întreruptă, 4. nedefinită; c) Lichid intracavitar: 1. colecție lichidiană pură, 2. aspect de sticlă mată, 3. ecogenitate mixtă; d) Doppler: a) scor de culoare (1. fără culoare Doppler; 2. culoare minimă; 3. culoare moderată; 4. culoare abundentă); b) aspect vascular (1. fără ramificații; 2. cu ramificații vasculare; 3. vase multiple cu origine focală; 4. vase multiple cu origine multifocală; 5. flux circular; 6. aspect vascular circular).

PARTEA SPECIALĂ

Morbiditatea prin cancerul endometrial în raport cu cazurile analizate

Au fost analizate 594 cazuri cu sângerare uterină, internate între 2015 - 2019, din care 153 au fost cancere endometriale, cu media vârstei de 56,41 ani. Această medie nu pot fi comparată cu cele înregistrate de alte studii, deoarece prin calcularea ratelor standardizate pe grupe de vârste în diferite regiuni ale Europei vârsta medie poate fi sub 40 ani în nordul și sudul Europei, în jur de 45 ani în estul Europei și sub 40 ani în vestul Europei, iar în SUA este apreciată global la 60 de ani; identic, hiperplaziile endometriale atipice apar constant după 40 ani, fiind prezente egal peste această vârstă, media vârstei fiind 54 de ani; acest studiu confirmă rezultatele altor studii care apreciază că femeile de 50-54 ani sunt cele mai afectate prin hiperplazie endometrială atipică [31]. Media vârstei la depistarea hiperplaziei endometriale tipice este 54,53 ani.

Este evidentă inechitatea între adresabilitatea la serviciile medicale și nivelul de educație ale femeilor din mediul urban, comparativ cu cele din rural, cele din urmă fiind prezente în spitale de specialitate obstetrică-ginecologie în rată mai mică cu 50%, având în același timp un nivel al educației care se oprește mai ales la nivelul studiilor primare, gimnaziale și profesionale.

Antecedentele heredo-colaterale sau/și personale prin neoplazii ating 100% în cazul adenomiozei/endometriozei, 69.23% în cervicite, 35.33% în hiperplaziile endometriale tipice, 30% în chistele ovariene, 25% în displaziile de col, 22.91% în polipii endometriali, 16.54% în leiomiome, 9.09% în endometrite, 7.18% în cancerul endometrial, riscul genetic atribuit empiric fiind recunoscut de altfel în comunitatea științifică [32].

Menarha a fost declarată în medie la 12 ani, iar menopauza la 49 ani. Comparativ cu alte studii, se pare că menarha se instalează mai repede în zona noastră, media în alte țări fiind de 13,53 ani, în vreme ce menopauza instalată mediu la 49 ani este un fapt general [33].

Histologic nu sunt excepționale formele agresive și rare de adenocarcinoame endometrioide mucinoase, cu celule clare și pavimentoase, carcinoamele endometrioide moderat diferențiate și nediferențiate, cele mixte sau seroase, cele secretorii și nici carcinosarcomul uterin. Asocierile între leziuni endometriale, benigne sau maligne, sunt superioare altor comunicări [34]. Precizia diagnostică a markerilor imunohistochimici în adenocarcinoamele endometriale și carcinoamele seroase endometrioide pledează pentru utilizarea diagnosticului imunohistochimic în practica de rutină, imunohistochimia fiind rutinieră în sistemele medicale care se bazează pe medicina cu dovezi [35]. Stabilirea riscului de recidivă în stadiul I a fost înalt pentru 15.09% dintre cazuri, intermediar pentru un sfert dintre ele (25.47%) și scăzut pentru mai mult din jumătate de cazuri (59.43%), aceste cifre fiind

crescute în contextul în care alte studii anunță risc înalt până în cel mult 14% dintre cazuri, intermediar în jurul valorii de 7% și scăzut în 4% dintre cazuri [36].

Indexul de Comorbiditate Charlson în leziunile endometriale

Indexul de comorbiditate Charlson clasifică comorbiditățile în baza Clasificării Internaționale a Bolilor cu care operează administrativ spitalele. Fiecărei categorii de comorbidități i se atribuie o valoare între 1-6, în funcție de riscul de mortalitate ajustat, suma acestor valori creează un scor unic pentru fiecare pacient; valoarea zero a scorului indică absența unei comorbidități, iar cu cât scorul este mai mare cu atât probabilitatea unui deces este mai mare. În cancerul endometrial **Indexul de comorbiditate Charlson**, analizează diagnosticele secundare ale pacienților și poate previziona mortalitatea prin aceea că atribuie fiecărei comorbidități o pondere, procedeu valorificat de cercetarea medicală pentru aprecierea poverii bolii și mai ales pentru caracteristicile de case mix. După cohortarea celor 594 paciente pe decade de vârste, pentru a calcula șansele de supraviețuire la 10 ani, în vederea identificării celor mai frecvente boli asociate implicate am obținut: cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiunea arterială (62.28%), obezitatea (35.01%) și diabetul zaharat (22.89%), toate fiind factori de risc pentru boala tumorală în general, pe locul IV fiind bolile cardiovasculare. Aceste rezultate sunt prezente și în literatura de specialitate [37]. Studiul din această dizertație subliniază necesitatea depistării extinse a diabetului zaharat (pentru fiecare femeie cu diabet zaharat există cel puțin 9 care pot dezvolta cancer endometrial sau hiperplazie endometrială atipică), a obezității (pot exista cel puțin 8 femei cu obezitate care pot dezvolta cancer endometrial sau hiperplazie endometrială atipică) și a hipertensiunii arteriale (la fiecare femeie cu hipertensiune arterială pot exista cel puțin 3 femei cu hipertensiune arterială care pot dezvolta cancer endometrial sau hiperplazie endometrială atipică). Hipertensiunea arterială crește riscul pentru cancer endometrial comparativ cu hiperplazia endometrială tipică (la fiecare femeie hipertensivă pot exista cel puțin 3 femei care pot dezvolta cancer endometrial sau hiperplazie endometrială atipică), ceea ce demonstrează rolul hipertensiunii arteriale în cancerul endometrial, lucru subliniat și de alte cercetări [38].

Șansele de supraviețuire la 10 ani sunt de 95.8571% pentru femeile sub 50 ani, scad la 82.3125% pentru decada 50-59 ani, scad la 62.9061% pentru decada 60-69 ani, scad la 35.9833% pentru decada 70-79 de ani și 1.3846% peste 80 de ani. Acest studiu mai documentează că prevalența prin diabet zaharat în cadrul celor 594 femei o depășește pe cea a populației generale cu cel puțin 10 procente (22,39%) și confirmă ipoteza de lucru conform căreia prezența comorbidităților (hipertensiune arterială și obezitate) se corelează puternic pozitiv cu cancerul endometrial.

Rolul ecografiei în cancerul endometrial

Sonografia transvaginală rămâne parte integrantă a unei examinări ginecologice complete, valorile grosimii endometrului peste 5,15 mm se pare că reprezintă zona de cut-off pentru determinarea hiperplaziei endometriale sau cancerului endometrial, conform celui mai vast studiu [39, 40], efectuat pe 48230 femei în postmenopauză, care au fost investigate prin screening ultrasonografic transvaginal.

Obiectivul studiului a fost realizarea unui atlas imagistic care să exemplifice rolul salutar al ecografiei transvaginale în identificarea și discriminarea leziunilor endometriale maligne de cele premaligne și benigne. Au fost analizate 420 de cazuri din cele 594 cu leziuni endometriale asistate în cele două clinici între 2015 - 2019, statistica IETA demonstrând diferențe semnificativ statistice în ecogenitatea endometrului, joncțiunea endometriale, tipul vascularizației, prezența și caracterul lichidului intrauterin și scorul Doppler IETA, în patologia malignă versus benignă a endometrului. Clasificarea leziunilor examinate ecografic a fost comparată cu rezultatele histopatologice; corectitudinea metodei și semnificația statistică a validării IETA, a fost apreciată cu ajutorul ariei de sub curba ROC (AUC-ROC) [41].

Rezultatele au demonstrat că este posibilă discriminarea, prin aspectul neomogen al endometrului, între cancerul endometrial și hiperplazie endometrială atipică versus alte leziuni. La fel, joncțiunea endometriale este regulată în leziunile endometriale benigne versus cele premaligne sau maligne (care arată un aspect nedefinit sau neregulat), ceea ce înseamnă că în prezența unei joncțiunii endometriale nedefinite sau neregulate neoplazia trebuie să fie prima suspectată.

Aspectul vascular prezintă diferențe statistic semnificative, afecțiunile benigne având aspect vascular fără ramificări vasculare (81,57%), în vreme ce în cancerul endometrial este dominantă vascularizația circulară, cu vase multiple cu origine focală sau cu origine multifocală, ceea ce demonstrează că evaluarea sonografică se confirmă în stabilirea angiogenezei endometriale. Aspectul fluidului intracavitar prezintă diferențe statistic semnificative în raport cu diagnosticul, prezența aspectului mixt în cancerele endometriale endometrioidice fiind confirmată.

Scoruri IETA de 3 sau 4 în EC sunt prezente de două ori mai frecvent comparativ cu alte leziuni endometriale, ceea ce susține valoarea sonografiei în stabilirea etiologiei neoplazice.

Studiul grupelor populaționale la risc, prin aprecierea cunoștințelor și percepției cancerului endometrial, în județele Arad și Timiș

Pentru a aprecia percepția privind cancerul endometrial a fost conceput chestionarul "Semnificația factorilor de risc și cancerul endometrial", în care sunt prezente: întrebări închise, dihotomice cu variante de răspuns

impuse, prestabilite (tip da/nu, rural/urban); întrebări închise cu răspunsuri la alegere, semideschise (câți parteneri, la ce ritm efectuați controlul medical); întrebări filtru (discutați cu medicul sau cu partenerul); întrebări directe (fumați, consumați alcool); întrebări indirecte (teama de neoplazie) etc. Prima parte a chestionarului conține elementele de identificare, fiind urmată de rubricile care conțin datele sociodemografice, ulterior au fost adăugate întrebări care trec de la simplu la complex și a fost validat Cronbach's alpha. Completarea chestionarului s-a făcut față-în-față, în cadrul unui interviu cu caracter confidențial, participantele asumându-și sub semnătură, dorința de a răspunde, timpul alocat fiecărui respondent fiind în medie 30 de minute. Mărimea eșantionului (318 femei) a fost calculată pentru un nivel de confidență de 95%, pentru un procent de 50% și pentru un nivel al intervalului de confidență (margine de eroare) de 4, ceea ce asigură o relevanță a răspunsurilor de 50+/-4.

Rezultatele arată că populația feminină devine tot mai preocupată de sănătatea aparatului reproducător, teama de boală tumorală fiind percepută într-o arie largă de opinii, de la imposibilitatea prezenței ei până la fatalismul extrem afirmat ca un dat implacabil. Metodele preventive sunt cunoscute în general, aplicate parțial, dar comportamentul sanogen, chiar dacă este în principiu cunoscut, nu este aplicat la scară largă [42]. Astfel, în privința factorilor de risc comportamentali pentru cancerul endometrial se situează debutul precoce al vieții sexuale, numărul crescut de parteneri sexuali, absența protecției în timpul actului sexual, absența unor noțiuni elementare de sănătate a aparatului reproducător, teama sau jena în abordarea deschisă a acestor probleme etc.

Studiul nostru arată că femeile, indiferent de mediu de rezidență, încep să devină active sexual în jurul vârstei de 18 ani, dar o treime dintre ele debutează chiar înainte de majorat. Monogamia nu este regulă, în medie există 2-3 parteneri sexuali, utilizarea protecției prin prezervativ este mai frecventă la cele cu mai mult de 2 parteneri. În privința factorilor de risc comportamentali caracterizați prin consumul de alcool și tutun, aproape jumătate dintre respondente recunosc alcoolul în viața lor în vreme ce un sfert sunt fumătoare.

Testarea PAP a intrat deja în cultura femeii din România, cel puțin a celor cu vârsta sub 60 de ani. Vizitele la ginecolog au în general un ritm lent, o dată la 5 ani, ceea ce ar trebui corectat. Factorii genetici rămân încă incomplet evaluați, deși datele noastre arată că persoanele purtătoare de gene implicate în oncogeneză pot atinge o rată de 23%. Respondentele recunosc legătura între cancerul endometrial și hipertensiunea arterială, diabet zaharat, Indice de Masă Corporală crescut, infecții cu transmitere sexuală, antecedente heredo-colaterale, sedentarism și manifestă disponibilitate în a discuta problemele de sănătate genitală.

Metoda chestionarului este valoroasă în cadrul cercetărilor privind grupele populaționale la risc, iar chestionarul realizat a fost validat intern cu un coeficient cu valoarea α peste 0,8.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PROPRII

Cele patru studii din cuprinsul acestei teze de doctorat **au atins obiectivele propuse.**

- Au demonstrat că atât cancerul endometrial cât și alte leziuni endometriale, ca diagnostic diferențial, se datorează mai ales factorilor de alterare genetică sau a celor comportamentali care afectează sanogeneza,
- Au arătat că interceptarea pacientelor apare la momentul oportun pentru a asigura diagnosticul și tratamentul leziunilor endometriale, pentru a asigura supraviețuirea la 10 ani în cele mai înalte rate,
- Au adus dovezi că profilul histopatologic și imunofenotipul leziunilor maligne este în general comun celor comunicate de alte studii, dar formele rare și agresive de cancer endometrial apar în rate crescute,
- Au demonstrat că imunofenotiparea este relevantă în diagnosticul diferențial al leziunilor endometriale benigne de cele maligne, fiind pozitivă în majoritatea leziunilor maligne investigate,
- Au subliniat faptul că utilizarea de rutină a terminologiei IETA (International Endometrial Tumor Analysis), contribuie semnificativ la surprinderea leziunilor premaligne sau maligne ale endometrului, fiind un instrument ce poate fi utilizat ca substitut de siguranță preferat altor tehnici de investigație mai invazive,
- Au subliniat impactul comorbidităților asupra supraviețuirii,
- Au susținut cu validare statistică, riscurile relative sau șansele de boală ale aparatului reproducător feminin în raport cu vârsta, comorbiditățile, antecedentele heredo-colaterale, educație, statusul marital,
- Au reiterat că nivelul de educație scăzut, mediul de viață rural și izolarea femeii casnice, agravează manifestările afecțiunilor endometriale,
- Au prezentat că, în general, femeile intervievate percep corect prezența factorilor de risc pentru boala tumorală, aportul geneticii, mediului de viață și derapajele comportamentale cu ecou prin boala tumorală,
- Au constatat că, în strânsă legătură cu percepția echilibrată a factorilor de risc, sunt cunoscute de către populația feminină gesturile preventive care pot evita parțial riscurile de boală tumorală, dar nu există încă o cultură a examenelor medicale periodice sau a valorificării testelor de screening disponibile,
- Au subliniat că adresabilitatea femeilor la medicul specialist nu este o rutină, aparând mai ales sub presiunea acuzelor deja instalate,
- Au constatat că în continuare există inechități în accesul la servicii medicale de specialitate, care pot temporiza periculos conduita corectă de detecție precoce a bolii tumorale,
- Au prezentat factorii de risc pentru cancerul endometrial din perspectiva populației feminine și care sunt surselor lor de informare,

- Au identificat elementele de comportament care ar putea fi modificate pentru a preveni creșterea morbidității prin cancer endometrial,
- Au înregistrat principalele comorbidități prezente la femeile fără leziuni endometriale, din punctul de vedere al obezității, antecedentelor heredo-colaterale sau a antecedentelor personale fiziologice și patologice,
- Au stabilit consistența internă a chestionarului conceput și aplicat special pentru acest studiu și care nu a mai fost utilizat anterior.

Cele patru studii din cuprinsul acestei teze de doctorat **au atins scopurile propuse** prin aceea că:

- Au identificat caracteristicile pe care patologia endometrială cu internare le manifestă în cazul femeilor din județele Arad și Timiș, fiind semnalate ca domenii și carențele care pot fi ameliorate, în vederea îmbunătățirii sănătății reproductive la acestea, atât din partea sistemului sanitar, care nu este suficient de accesibil și prompt în dispensarizarea bolilor cronice și nici în evaluarea multidisciplinară a pacientului.
- Au fost documentate, de asemenea, adresabilitatea inconstantă a pacientelor la serviciile medicale preventive disponibile.
- Au fost calculate șansele de supraviețuire la 10 ani a pacientelor cu leziuni endometriale cu internare în cazul femeilor din județele Arad și Timiș, cu ajutorul Indicelui de comorbiditate Charlson [43].
- Au efectuat cu succes compararea fidelității diagnosticului imunohistochimic și al celui sonografic în leziunile endometriale, utilizând terminologia IETA.
- Au semnalat percepția parțial corectă a factorilor determinanți și modul în care aceștia sunt cunoscuți sau ignorați de persoanele aflate la risc într-o populație feminină care încă este ancorată într-o societate patriarhală, unde pot domina sentimentele de reținere, pudoare, jenă sau interdicție autoimpusă în a discuta orice este legat de sexualitate.
- Au reușit să stabilească nivelul cunoștințelor legate de sănătatea aparatului reproducător feminin, iar direcțiile de intervenție privind scăderea morbidității prin cancer endometrial presupun o schimbare de paradigmă atât din partea pacientelor cât și din partea organizatorilor sistemului de sănătate.

Prin metodele de cercetare aplicate în cele patru studii din cuprinsul acestei teze de doctorat **au fost confirmate ipotezele de lucru**:

- Cancerul endometrial se asociază cu vârsta, diabetul zaharat, obezitatea;
- Prezența markerilor imunohistochimici specifici cancerului endometrial este mai frecventă decât în alte afecțiuni endometriale;
- Terminologia IETA contribuie semnificativ la distincția între aspectele ecografice ale cancerului endometrial versus hiperplazii endometriale;

- Cele mai frecvente comorbidități prezente la femeia cu leziuni endometriale sunt bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială, diabetul, bolile de nutriție/obezitatea, adică cele comune populației în general;
- Există o relație invers proporțională între numărul și ponderea comorbidităților (așa cum este ea stabilită de Indexul de comorbiditate Charlson) și supraviețuirea la 10 ani;
- Ecografia transvaginală utilizând terminologia IETA poate decela caracterele maligne de cele benigne în leziunile endometriale.

Cercetarea ar trebui continuată în următoarele **direcții**:

- Managementul femeii la care antecedente familiale patologice indică risc de boala tumorală, trebuie să prevadă modalități de screening adecvate, prin completarea programelor de sănătate cu testarea genetică.
- Dezvoltarea serviciilor medicale și corectarea deficiențelor pe care acestea le au, așa cum sunt prezentate în diagrama Ishikawa din anexa III.
- Intensificarea campaniilor de educație sanitară și introducerea acestor elemente în programele școlare.
- Formarea continuă a medicilor ginecologi să includă cursuri de ecografie reactualizate, în spiritul terminologiei IETA.

Lucrarea a adus **argumente suplimentare** referitoare la rolul geneticii, imagisticii, imunohistochimiei și a diferiților indici de calcul ai riscului și prognozei la nivel individual și populațional în ceea ce privește boala tumorală, accentuând importanța medicinei cu dovezi și abordarea specifică a fiecărui pacient, în funcție de criteriile demografice, biologia proprie și modul de viață sanogen sau nu.

În plus **evidențiază inechitățile existente în accesibilitatea** unei părți a populației la serviciile de sănătate, servicii care trebuie susținute prin finanțare constantă, pentru democratizarea reală a unei asistențe medicale complete și de calitate, în raport cu cele mai eficiente metode de diagnostic și tratament disponibile.

Contribuțiile rezumate sunt:

- Structurarea elementelor de diagnostic diferențial imagistic (prin terminologia IETA, cu realizarea unui atlas al imaginilor sonografice elocvente pentru diferite tipuri de leziuni uterine), anatomopatologic și prin imunofenotipare (cu realizarea atlasului histologic și imunohistologic la cazurile reprezentative surprinse în acest studiu).
- Asocierile factorilor de risc pentru leziunile aparatului reproducător feminin și corelarea lor cu caracteristicile sociodemografice ale pacientelor și ale responderilor în cadrul chestionarului.
- Realizarea diagramei în os de pește cauză - efect Ishigawa, prin care au fost subliniate aspectele marcante ale numeroaselor elemente care duc la apariția cazurilor de boală prin cancer endometrial, diagrama utilă în

realizarea unor politici de sănătate dedicate patologiei feminine în afara sarcinii.

- Aprecierile privind specificul cultural, educațional, social, de comunicare în familie, de comunicare medic-bolnav și de amendare a comportamentelor nocive pentru sănătate.
- Și nu în ultimul rând, sublinierea factorilor de sistem care ar putea fi ameliorați pentru a asigura prevenția, diagnosticul precoce și tratamentul adecvat fiecărei femei, ținta fiind reducerea cazurilor de boală, creșterea calității vieții și scăderea costurilor pentru societate prin morbiditatea ginecologică prevenibilă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Monika M. Żyła, Jacek R. Wilczyński et al, The significance of markers in the diagnosis of endometrial cancer, *Menopause Rev* 2016; 15(3): 176-185
2. Surget S, Khoury MP, Bourdon JC (December 2013). "Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective". *OncoTargets and Therapy*. 7: 57–68
3. Jia L, Liu Y, Yi X, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(8):2263–2269.
4. Ries, LA.; Young, JL et al, SEER Program, NIH Pub No076215. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. SEER Survival Monograph: CancerSurvival Among Adults: US. SEER Program, 1988–2001. Patient and Tumor Characteristics
5. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>
6. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>
7. <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
8. American Society of Clinical Oncology. Uterine Cancer: Risk Factors and Prevention. 6/2017. Accessed at www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/risk-factors-and-prevention on January 31, 2019.
9. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005; 366:491-505.
10. Anders Husby et al., Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study, *BMJ* 2019; 366 doi (Published 14 August 2019)
11. American Association for Cancer Research, Exercise may reduce risk of endometrial cancer, <https://www.sciencedaily.com/releases/2010/11/101109133139.html>, November 12, 2010
12. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28-36.
13. Mueller N. T. et al. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol* 22, 717–22 (2012)
14. Dah-Ching Ding, Weishan Chen et al. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer, A population-based cohort

- study in Taiwan, *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep; 97(39): e12608. Published online 2018 Sep 28
15. Mary C. White, Dawn M. Holman et al., Age and Cancer Risk, A Potentially Modifiable Relationship, *Am J Prev Med*. 2014 Mar; 46(3 0 1): S7–15. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.029
 16. Rajamanickam Baskar, Jiawen Dai, Nei Wenlong, Richard Yeo, and Kheng-Wei Yeoh, Biological response of cancer cells to radiation treatment, *Front Mol Biosci*. 2014; 1: 24. Published online 2014 Nov 17.
 17. Robert A. Soslow, et al, Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists, *International Journal of Gynecological Pathology* 38:S64–S74, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore Copyright © 2018 International Society of Gynecological Pathologists. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the International Society of Gynecological Pathologists.
 18. Sarah K Weber 1, Axel Sauerwald et al., Detection of lymphovascular invasion by D2-40 (podoplanin) immunoexpression in endometrial cancer, *Int J Gynecol Cancer* 2012 Oct;22(8):1442-8
 19. DH Castrillon, KR Lee, Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study, *International Journal of Gynecological Pathology*: January 2002 - Volume 21 - Issue 1 - p 4-10
 20. Alessandra F Nascimento, Michelle S Hirsch et al., The Role of CD10 Staining in Distinguishing Invasive Endometrial Adenocarcinoma from Adenocarcinoma Involving Adenomyosis, *Modern Pathology* volume 16, pages22–27(2003)
 21. Stavros Gkolfinopoulos, Konstantinos Tsapakidis, Konstantinos Papadimitriou, Demetris Papamichael, and Panteleimon Kountourakis, Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes?, *World J Methodol*. 2017 Mar 26; 7(1): 9–15.
 22. Michelle Reid-Nicholson, Pratibha lyengar, et al., Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis, *Modern Pathology* volume 19, pages1091–1100(2006)
 23. Ioannis Mylonas, Inhibin- α subunit expression in uterine endometrioid adenocarcinomas and endometrial cancer cell lines: a potential prognostic factor, *Int J Mol Med*, 2011 Mar;27(3):309-18
 24. Tanaka T, Terai Y, Fujiwara S, et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23: 305–313.
 25. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):158-166.
 26. Dey A, et al. *Mol Cancer Ther*. 2018, 17(1):39-49
 27. <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/latest-research>
 28. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:30-54
 29. F. P. G. Leone, D. Timmermant† et al., Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA)

- group, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 103–112
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.7487>
30. Hoffman, B.; Schorge, J.; Schaffer, J.; Halvorson, L.; Bradshaw, K.; Cunningham, F. Williams Ginecologie, ediția a 2-a; editura Hipocrate, București, România, 2015
 31. Susan D. Reed et al, Incidence of endometrial hyperplasia, *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jun; 200(6): 678.e1–678.e6.
 32. What You Need To Know: Endometrial Cancer". NCI. National Cancer Institute. Archived from the original on 8 August 2014. Retrieved 6 August 2014
 33. Frédéric Thomas et al, International Variability of Ages at Menarche and Menopause: Patterns and Main Determinants, *Human Biology*, April 2001, v. 73, no. 2, pp. 271–290
 34. Tuğba Kınay, Zehra Öztürk Başarır et al, Prevalence of endometrial polyps coexisting with uterine fibroids and associated factors, *Turk J Obstet Gynecol*. 2016 Mar; 13(1): 31–36.
 35. Marius Furău et al, The Association of Body Mass Index and Ki67 Values in Patients with Endometrial Carcinoma, *Rev. Chim. (Bucharest)* 70, No.9, 2019, ppg.3277-3280
 36. Shinsuke Sasada et al, Baseline risk of recurrence in stage I–II endometrial carcinoma, *J Gynecol Oncol*. 2018 Jan; 29(1): e9.
 37. Zachary Nicholas et al, Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer, *Am J Clin Oncol*. 2014 Apr; 37(2):131-4.
 38. Dagfinn Aune, Abhijit Sen, and Lars J. Vatten, Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies, *Sci Rep*. 2017; 7: 44808.
 39. Jacobs I et al, Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort., *Lancet Oncol*. 2011 Jan; 12(1):38-48.
 40. Alexandru Furau, Marius Lucian Craina, Cristian Furau, Tudor Constantin Luca, Bogdan Corneliu Andor, Daniela Radu, Lavinia Cristina Moleriu, Diana Camelia Bonte, Daniela Oana Toader, Gheorghe Furau, *The Association of Body Mass Index and Ki67 Values in Patients with Endometrial Carcinoma*, *Rev. Chim. (Bucharest)* 70, No.9, 2019, ppg.3277-3280
 41. Alexandru Marius Furau, Mirela Marioara Toma, Cringu Ionescu, Cristian Furau, Simona Bungau, Mihai Dimitriu, Delia Mirela Tit, Gheorghe Furau, Izabella Petre, Marius Craina, *The Correlation of the IETA Ultrasound Score with the Histopathology Results for Women with Abnormal Bleeding in Western Romania*, *Diagnostics* 2021, 11, 1342
 42. Marius Craina, Iulian Brezean, Nicolae Bacalbașa, sub redacția Nicolae Suci, *Tratat de patologie malignă a endometrului*, Editura Academiei Române, București, 2019, ISBN: 978-973-27-3084-3
 43. Alexandru Furau, Delia Mirela Tit, Cristian Furau, Simona Bungau, Gheorghe Furau, Mirela Marioara-Toma, Catalin Gabriel Cirstoveanu, Izabella Petre, Denisia-Suzana Todor, Radu-Stefan Romosan, Marius Craina, *Analysis of the impact of comorbidities on endometrial lesions using the Charlson comorbidity index in western Romania*, *Medicina* 2021, 57, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx> (sub tipar)