

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DISCIPLINA OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE

POPESCU ALIN



TEZA DE DOCTORAT

**"REZULTATELE MANAGEMENTULUI CANCERULUI DE
COL UTERIN ÎNAINTE ȘI ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19"**

Lider științific
PROF. UNIV. DR. CRAINA MARIUS

Timișoara
2022

CONȚINUT

LISTA ARTICOLELOR	Error! Bookmark not defined.IV
.....	Error! Bookmark not defined.
LISTA ABREVIERILOR ȘI SIMBOLURILOR	Error! Bookmark not defined.V
.....	Error! Bookmark not defined.
LISTA CIFRELOR ȘI TABELELOR.....	Error! Bookmark not defined.VI
.....	Error! Bookmark not defined.
MULȚUMIRI	Error! Bookmark not defined.VII
.....	Error! Bookmark not defined.
INTRODUCERE	Error! Bookmark not defined.1
.....	Error! Bookmark not defined.
PARTEA I: FUNDALUL STUDIULUI	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 1. CANCERUL DE COL UTERIN – EPIDEMIOLOGIE ȘI PREVENȚIE	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.1 DEFINIREA CONCEPTULUI, A DIAGNOSTICULUI ȘI A TERMINOLOGIEI ACTUALE.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 EPIDEMIOLOGIE ȘI RELEVANȚĂ CLINICĂ	Error! Bookmark not defined.2.....
.....	Error! Bookmark not defined.
1.3 VIRUSUL PAPILOMA UMAN	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 GENOMUL VIRAL ȘI STRUCTURA VIRALĂ	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 IMUNOPATOGENIA INFECȚIEI	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 2. TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN.....	Error!
Bookmark not defined.2.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 TRATAMENTUL CURATIV	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.2.1 CONIZAREA.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
1.2.2 HISTERECTOMIA RADICALĂ	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.2 TRATAMENTUL PALIATIV	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 RADIOTERAPIE	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 CHIMIOTERAPIE.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 3. PANDEMIA COVID-19 ÎN DOMENIUL ONCOLOGIEI.....	Error!
Bookmark not defined.2.....	Error! Bookmark not defined.
3.1 DEFINIREA CONCEPTULUI ȘI A TERMINOLOGIEI ACTUALE ...	Error!
Bookmark not defined.2.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 DATE ISTORICE	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.

3.3 EPIDEMIOLOGIE ȘI RELEVANȚĂ CLINICĂ	Error! Bookmark not defined.2
3.4 SARS-COV-2.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.1 GENOMUL VIRAL	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.2 STRUCTURA VIRALĂ	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.3 IMUNOPATOGENIA INFECȚIEI.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
3.5 SCREENINGUL ȘI MANAGEMENTUL CANCERULUI ÎN TIMPUL PANDEMIEI.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
PARTEA A II-A: CERCETARE	Error! Bookmark not defined.3
.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 1. EFECTELE PANDEMIEI DE COVID-19 ASUPRA DIAGNOSTICĂRII ȘI GESTIONĂRII CANCERULUI DE COL UTERIN: UN STUDIU POPULAȚIONAL ÎN ROMÂNIA.....	43
.....	4
1.1 CONTEXT ȘI OBIECTIVE	67
.....	
1.2 MATERIALE ȘI METODE.....	69
.....	
1.2.1 PROIECTAREA ȘI ETICA STUDIULUI	69
.....	
1.2.2 VARIABILELE STUDIULUI ȘI ANALIZA STATISTICĂ	69
.....	
1.3 REZULTATE.....	Error! Bookmark not defined.72
.....	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 SCREENINGUL CANCERULUI DE COL UTERIN	Error! Bookmark not defined.72
1.3.2 CARACTERISTICILE ȘI REZULTATELE PACIENTULUI	73
.....	
1.4 DISCUȚII	78
.....	
1.4.1 REVIZUIREA LITERATURII	78
.....	
1.4.2 LIMITĂRILE STUDIULUI	81
.....	
1.5 CONCLUZIILE STUDIULUI	81
.....	
1.6 SPRIJIN FINANCIAR	81
.....	
CAPITOLUL 2. IMPACTUL PANDEMIEI COVID-19 ASUPRA METODELOR CHIRURGICALE DE TRATAMENT PENTRU CANCERUL DE COL UTERIN ÎN STADIU INCIPIENT: UN STUDIU BAZAT PE POPULAȚIE ÎN ROMÂNIA.....	43
.....	4
2.1 CONTEXT ȘI OBIECTIVE	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.

2.2 MATERIALE ȘI METODE.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 PROIECTAREA ȘI ETICA STUDIULUI ...	Error! Bookmark not defined.2
2.2.2 VARIABILELE STUDIULUI ȘI ANALIZA STATISTICĂ	Error! Bookmark not defined.2
2.3 REZULTATE.....	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.1 CARACTERISTICILE PARTICIPANȚILOR	Error! Bookmark not defined.2
2.3.2 ANALIZA SUPRAVIEȚUIRII ...	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.4 DISCUȚII	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.4.1 REVIZUIREA LITERATURII ACTUALE ...	Error! Bookmark not defined.2
2.4.2 LIMITĂRILE STUDIULUI	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.5 CONCLUZII	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
2.6 SPRIJIN FINANCIAR	Error! Bookmark not defined.2
.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 3. IMPACTUL PANDEMIEI DE SARS-COV-2 ASUPRA PACIENȚILOR SUPUȘI RADIOTERAPIEI PENTRU CANCERUL DE COL UTERIN AVANSAT: O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ PE PATRU ANI	43
.....	4
3.1 CONTEXT ȘI OBIECTIVE	67
.....	
3.2 MATERIALE ȘI METODE.....	69
.....	
3.2.1 PROIECTAREA ȘI ETICA STUDIULUI	69
.....	
3.2.2 CRITERII DE INCLUDERE, CARACTERISTICILE PACIENȚILOR ȘI VARIABILELE STUDIULUI.....	69
.....	
3.2.3 ANALIZĂ STATISTICĂ	71
.....	
3.3 REZULTATE.....	Error! Bookmark not defined.72
.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.1 COMPARAREA CARACTERISTICILOR DE REFERINȚĂ	Error! Bookmark not defined.72
3.3.2 COMPARAREA CARACTERISTICILOR CANCERULUI DE COL UTERIN	73
.....	
3.3.3 COMPARAREA CARACTERISTICILOR RADIOTERAPIEI....	75
.....	
3.3.4 MODELUL DE REGRESIE	77
.....	

3.4 DISCUȚII	78
3.4.1 REVIZUIREA LITERATURII	78
3.4.2 LIMITĂRILE STUDIULUI	81
3.5 CONCLUZIILE STUDIULUI	81
3.6 SPRIJIN FINANCIAR	Error! Bookmark not defined.2
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	Error! Bookmark not defined.4
PERSPECTIVE DE VIITOR	Error! Bookmark not defined.4
BIBLIOGRAFIE	Error! Bookmark not defined.5

CAPITOLUL 1. EFECTELE PANDEMIEI COVID-19 ASUPRA DIAGNOSTICĂRII ȘI MANAGEMENTULUI CANCERULUI DE COL UTERIN

PREMIZELE STUDIULUI

Ca un pas preventiv împotriva infecției cu SARS-CoV-2, guvernul Român a luat aceleași măsuri de precauție ca și alte state din Uniunea Europeană, punând o pauză temporară asupra programelor de screening în timpul lockdown-ului care a avut loc la apogeul pandemiei. Femeile cu vârste cuprinse între 21 și 65 de ani au fost eligibile pentru a obține teste Papanicolau anuale gratuite, ca parte a acestui program. Aceste teste sunt utilizate pentru screening-ul și diagnosticarea precoce a anomaliilor colului uterin. Am observat o scădere semnificativă a numărului de cazuri nou diagnosticate de cancer de col uterin, precum și o scădere a numărului de femei care au solicitat investigații pentru cancerul de col uterin în practica noastră clinică în ultimele 24 de luni ale pandemiei. Au fost exprimate îngrijorări cu privire la numărul total de cazuri de cancer de col uterin care au ramas nediate diagnosticate. Având în vedere această ipoteză, am conceput un proiect de cercetare cu scopul de a determina impactul pe care primele 24 de luni ale pandemiei COVID-19 l-au avut asupra distribuției testelor pentru cancerul de col uterin, stadiul în care au fost depistate pacientele nou diagnosticate cu cancer de col uterin și accesul lor la tratament.

Evaluarea a luat în considerare o serie de variabile diferite, inclusiv informații privind antecedentele personale si medicale; numărul de teste citologice cervicale, teste HPV și colposcopii efectuate; stadializarea tumorii; timpul scurs între biopsie și prima vizită la centrul oncologic; diferențele observate între tratamentul cancerului de col în perioadele pre-pandemie și pandemice. Stadializarea cancerului de col uterin conform ghidurilor din 2018 stabilite de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) a reprezentat metoda de stadializare. S-a stabilit că cele 24 de luni scurse între ianuarie 2018 și ianuarie 2020 au constituit perioada anterioară pandemiei, în timp ce lunile scurse între ianuarie 2020 și ianuarie 2022 au alcătuit perioada pandemiei.

Raportul de pierdere a pacientului, abreviat ca PLR (Patient Loss Ratio), a fost calculat pentru a oferi măsurători comparative specifice subpopulației de modificare a numărului de pacienți care s-au prezentat la investigații pentru cancerul de col uterin. PLR a fost calculată prin împărțirea diferenței dintre media anuală anterioară pandemiei la subpopulație (PP) și numărul anual de pacienți pe subpopulație (DP) în timpul pandemiei, la media lunară din timpul pandemiei. Astfel, formula PLR este: $PLR = (PP - DP) / MA$. Această formulă a fost

derivată prin împărțirea diferenței dintre media anuală anterioară pandemiei la subpopulație (PP) și la cea din timpul pandei (AM). Atunci când nivelurile PLR sunt pozitive, acest lucru sugerează o scădere a numărului investigațiilor, iar atunci când valorile PLR sunt negative, acest lucru sugerează o creștere, magnitudinea valorilor PLR oferind o indicație a gradului proporțional de variabilitate a analizelor.

REZULTATELE

De la începutul pandemiei de COVID-19 în România, în februarie 2020 s-a observat o scădere semnificativă a numărului de teste de depistare a cancerului de col uterin, precum și a cazurilor nou diagnosticate de pacienți cu cancer de col uterin. Acest lucru se datorează faptului că au fost puse în aplicare măsuri de izolare pentru a întârzia răspândirea SARS-CoV-2. În ciuda lipsei oricărei cauze pentru a prezice o schimbare bruscă a tendințelor epidemiologice, această reducere a urmat un model care a fost considerabil diferit de ceea ce s-a văzut în ultimii doi ani pre-pandemici (2018 și 2019). Prin urmare, ipoteza fundamentală care este susținută de datele existente privind cancerul este că, de obicei, este nevoie de între zece și douăzeci de ani pentru cancerul de col uterin să se dezvolte. Din acest motiv, numărul de noi cazuri de cancer de col uterin este improbabil să fi scăzut în mod natural anul anterior începerii pandemiei de COVID-19; cu toate acestea, mai puține dintre aceste cazuri noi au fost identificate în mod eficace pe parcursul perioadei de monitorizare. Figura 1 oferă un profil complet al analizelor efectuate pentru depistarea cancerului de col uterin înainte și în timpul epidemiei de COVID-19.

O creștere aproape liniară a numărului de teste de screening pentru cancerul de col uterin a fost detectată între 2018 și 2020, cu fluctuații sezoniere minore. Cu toate acestea, la începutul anului 2020, am observat o scădere semnificativă a numărului de teste care au fost efectuate. Această scădere a variat de la un minim de -17% și un nivel ridicat de -62% în lunile ianuarie și, respectiv, februarie, la un minim de -75% în lunile aprilie și mai, comparativ cu aceleași luni care au avut loc înainte de pandemie (Figura 1). Din acel moment, a persistat o tendință ascendentă modestă, dar continuă, în ciuda faptului că au existat numeroase luni în care testarea a fost redusă. Acest lucru este în concordanță cu valurile de pandemie și limitele guvernamentale. Cifrele au reușit să recupereze până la 36,1% din ceea ce au fost în aceeași perioadă anterioară epidemiei din ultima lună a anului 2021, deși erau încă mult mai mici decât ceea ce anterior era considerat normal. În general, investigațiile privind cancerul de col uterin au fost afectate substanțial de o scădere a volumului de teste care a fost echivalentă cu o variație procentuală medie de 49 la sută pe parcursul celor doi ani în care pandemia a fost activă (interval de încredere [31,7; 68,6], valoare p 0,001).

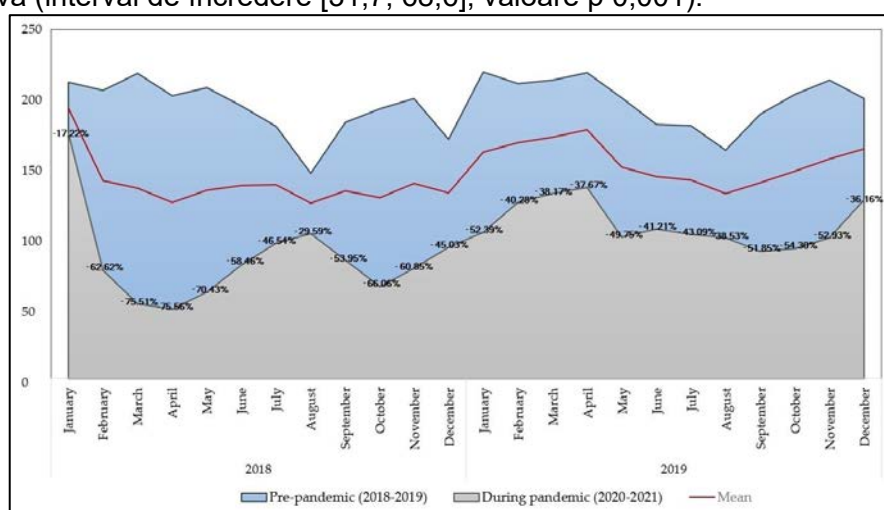


Figura 1. Evoluția screening-ului pentru cancerul de col uterin înainte și în timpul pandemiei de COVID-19.

Atunci când au fost comparate cele două perioade ale studiului, s-a observat o diferență de vârstă semnificativă din punct de vedere statistic între vârsta medie a pacienților

și grupele de vârstă din care făceau parte. Înainte și în timpul pandemiei, majoritatea pacienților care s-au prezentat pentru investigații se aflau în categoria de vârstă 21-35 de ani (53,4%, respectiv 56,8%, $p = 0,003$). Conform datelor prezentate în figura 2, grupa de vârstă cuprinsă între 50 și 65 de ani a avut cel mai mare raport PLR.

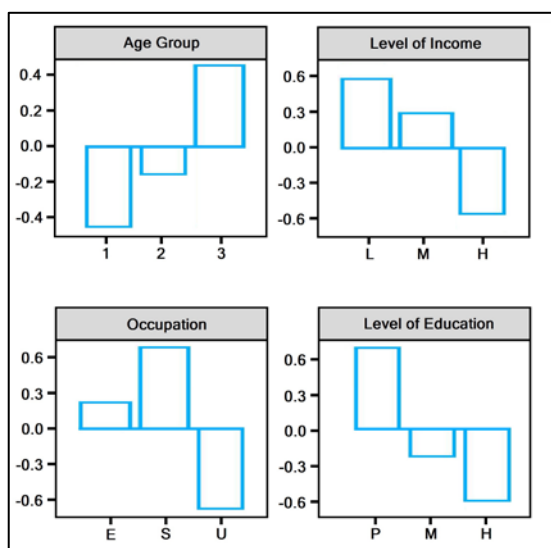


Figura 2. Rata de pierdere a pacienților pentru investigațiile privind cancerul de col uterin în timpul pandemiei de COVID-19. Grupa de vârstă: 1 – 21-35 ani, 2 – 35-50 ani, 3 – 50-65 ani; Nivelul veniturilor: L – Scăzut, M – Mediu, H – Ridicat; Ocupație: E – salariat, S – liber-profesionist, U – șomer; Nivel de educație: P – Primar, M – Mediu, H – Înalt.

Proporția de frotiuri Papanicolau, teste HPV și colposcopii efectuate în timpul pandemiei au contribuit la o scădere considerabilă a numărului total de teste individuale pentru cancerul de col uterin. În timpul pandemiei proporția persoanelor care au așteptat mai mult de patru săptămâni pentru rezultatele testelor a fost statistic substanțial mai mare (5,5% față de 14,7%) comparativ cu perioada pre-pandemică. La începutul studiului, s-a înregistrat o reducere considerabilă a numărului de cazuri noi de cancer de col uterin, cu o scădere de 45 de procente. Constatări îngrijorătoare similare au fost constatate referitor la stadiul cazurilor de cancer nou diagnosticate, cu o diferență semnificativă între cazurile de stadiu III de 21,4% în timpul pandemiei, precum se descrie în Figura 3. Nu în ultimul rând, am constatat că pacientele care au fost diagnosticate recent cu cancer de col uterin au necesitat mai mult timp până la prima vizită oncologică (4,1 luni față de 6,4 luni) și au ratat semnificativ mai multe programări decât au făcut-o în perioada pre-pandemică (16,1% comparativ cu 7,6%).

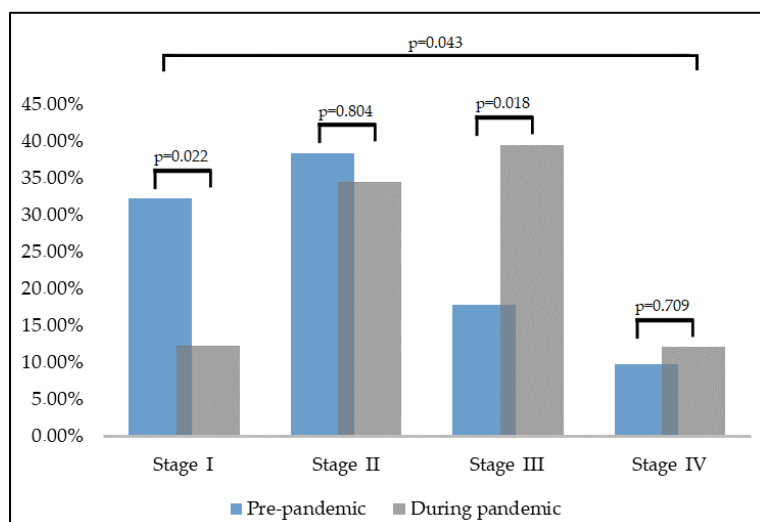


Figura 3. Rezultatele screening-ului pentru stadiile cancerului de col uterin înainte și în timpul pandemiei de COVID-19. Perioada raportată ca înainte de pandemie se răspândește între 2018 și 2019, în timp ce perioada din timpul pandemiei se răspândește între 2020 și 2021.

CONCLUZII

Primele 24 de luni ale pandemiei de COVID-19 au înregistrat o scădere considerabilă a numărului de investigații efectuate pentru identificarea cancerului de col uterin. În același timp, însă, în această perioadă s-a observat o creștere a numărului de pacienți cu cancer de col uterin ce necesitau tratament, existând astfel un decalaj semnificativ care are potențialul de a duce la diagnosticul tardiv al unui număr mare de cazuri de cancer de col uterin. Acest decalaj există în ciuda faptului că cifrele cresc treptat. Pacienții nou diagnosticați par a fi în stadii mai avansate ale bolii, iar circumstanțele pandemiei fac mai dificil de administrat tratamentul. Încurajăm cu tărie introducerea unor strategii suplimentare pentru a reduce decalajul dintre diagnostic și tratament care a fost identificat între perioadele pre-pandemiei și în timpul pandemiei pentru cancerul de col uterin.

CAPITOLUL 2. IMPACTUL PANDEMIEI COVID-19 ASUPRA METODELOR CHIRURGICALE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN ÎN STADII ÎNCIPIENTE

PREMIZELE STUDIULUI

În majoritatea cazurilor, tratamentul curativ poate fi finalizat în stadiile incipiente ale bolii prin metode chirurgicale. Tratamentul Wertheim-Meigs, cunoscut și sub numele de histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină folosind o abordare chirurgicală deschisă, este tipul convențional de operație care este utilizat în astfel de situații. Procedura Wertheim-Meigs a fost inițial implementată cu mai mult de un secol în urmă și, deși a trecut prin unele modificări minore de-a lungul timpului, ca urmare a progreselor înregistrate atât în practica chirurgicală, cât și în cea medicală, procedura este în esență aceeași ca atunci când a fost implementată pentru prima dată. Una dintre numeroasele operații minim invazive care pot fi efectuate acum datorită dezvoltării roboților chirurgicali este o histerectomie asistată robotic, care îndeplinește aceeași funcție ca metoda Wertheim-Meigs. Apariția roboților chirurgicali a făcut posibilă efectuarea unei game largi de astfel de proceduri.

Tratamentul unei populații de pacienți cu cancer de col uterin într-un stadiu mai avansat necesită diverse abordări care pot avea o influență asupra șanselor de morbiditate și mortalitate. Având în vedere numeroasele modificări și perturbări care au avut loc în timpul pandemiei COVID-19, am luat decizia de a efectua un studiu pentru a determina impactul pe care pandemia l-a avut asupra îngrijirii chirurgicale acordată pacienților care suferă de cancer de col uterin și pentru a evalua orice modificări în gestionarea acestora care ar putea avea un impact asupra șanselor lor de supraviețuire.

Cercetarea a fost realizată pe parcursul unui total de șase ani, începând cu 1 ianuarie 2016 și încheindu-se la 1 ianuarie 2022. Primii patru ani au servit drept etapa pre-pandemică, iar următorii doi ani drept etapa pandemică.

REZULTATELE

În anii premergători pandemiei COVID-19 am identificat în medie 57 de pacienți noi în fiecare an; dar, după ce a început pandemia, am reușit să identificăm doar 26 de cazuri noi anual. Cu toate acestea, caracteristicile de bază ale acestor persoane nu s-au schimbat semnificativ înainte sau în timpul epidemiei. Statistic, au fost mult mai puține cazuri de cancer de col uterin care au fost depistate în perioada pandemiei; cu toate acestea, a existat o creștere a numărului de cazuri diagnosticate mai tardiv. În total, 21,1 la sută dintre cancerele de col uterin care au fost identificate în timpul pandemiei s-au aflat în stadiul I al FIGO, ceea ce reprezintă o scădere semnificativă față de cele 39,7 la sută dintre cancerele de col uterin care au fost detectate înainte de pandemie. Cazurile depistate FIGO stadiul III au reprezentat

34,6 la sută din populația totală în primele douăzeci și patru de luni ale pandemiei, ceea ce reprezintă o creștere semnificativă de la 22,4 la sută pe care o reprezentau înainte de pandemie. Pacientele nou diagnosticate au înregistrat o creștere semnificativă a numărului de modificări ale planurilor lor de tratament (12,1 la sută înainte de pandemie față de 23,1 la sută în timpul pandemiei), intervenții chirurgicale amânate (9,4 la sută înainte de pandemie față de 21,2 la sută în timpul pandemiei) și modificări ale tratamentului radio-chimioterapiei (12,9 la sută înainte de pandemie față de 28,8% în timpul pandemiei).

Am identificat 160 de tumori maligne în stadiu incipient în rândul celor 392 de paciente care s-au prezentat cu cancer de col uterin pe toată durata cercetării. Acestea au beneficiat de o intervenție chirurgicală cu speranța de a obține un rezultat curativ și au fost urmarite pentru o perioadă de trei ani post-operator. În primii doi ani ai pandemiei de COVID-19, un total de 32 de paciente au fost confirmate cu infecție SARS-CoV-2. Ele, la fel ca restul coortei în ansamblu, nu au prezentat variații semnificative ale caracteristicilor și rezultatelor oncologice pe care le-au avut la începutul studiului. Douăzeci și patru de paciente au beneficiat de histerectomie efectuată cu asistență robotică, în timp ce restul au fost supuse unei histerectomii clasice Wertheim-Meigs efectuată de asemenea în scop curativ. Chiar dacă scorul Clavien-Dindo a fost semnificativ mai mic în cazul pacientelor operate prin tehnici minim-invazive (valoare $p = 0,031$) și în perioada de urmărire, acestea au avut semnificativ mai multe modificări ale metodelor de tratament sau programări întârziate cauzate de restricțiile COVID-19, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea în absența cancerului la trei ani pe baza metodei de tratament chirurgical prezentate în figura 1 (valoarea p log-rank = 0,449). Acest lucru a fost demonstrat de faptul că nu au existat diferențe semnificative în plus, infecția SARS-CoV-2 nu a avut un impact semnificativ asupra ratei globale de supraviețuire (valoarea $p = 0,608$).

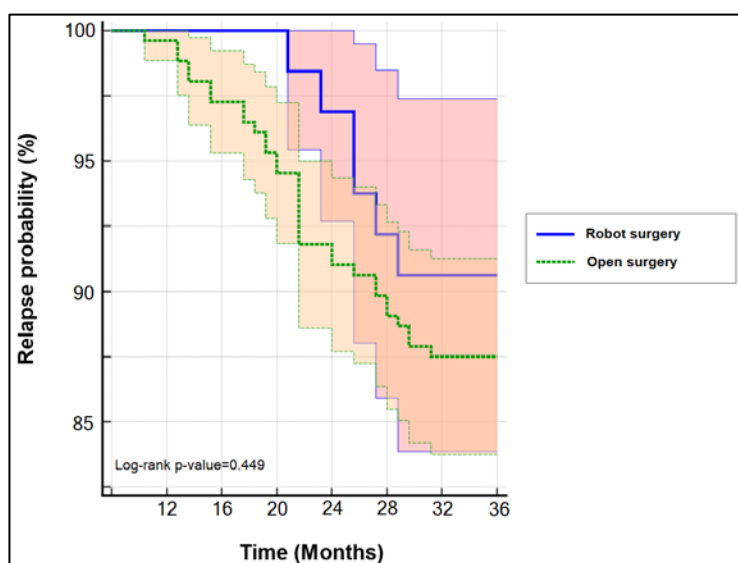


Figura 4. Curba de supraviețuire la trei ani în absența cancerului la pacientele operate pentru cancer de col uterin în stadiu incipient, pe baza tipului de tratament chirurgical.

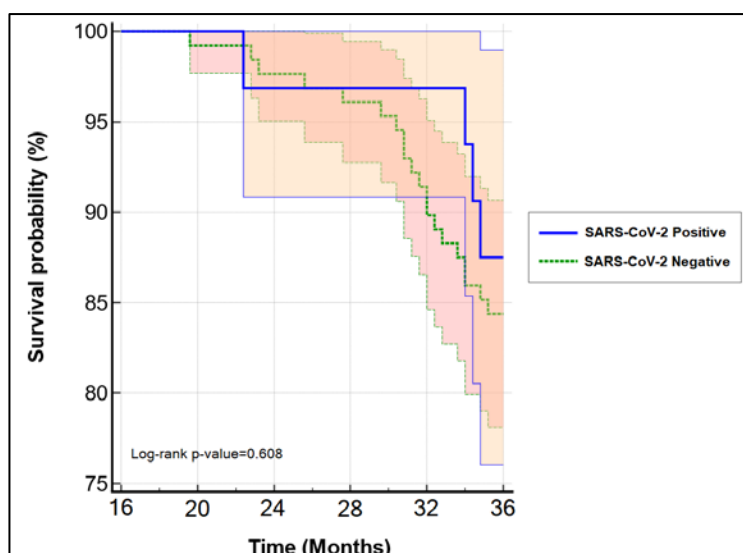


Figura 5. Curba de supraviețuire la trei ani în absența cancerului la pacientele operate pentru cancer de col uterin în stadiu incipient, în funcție de statusul infecției SARS-CoV-2.

Pe parcursul studiului, a fost efectuată o analiză a factorilor de risc pentru a evalua factorii independenți care au contribuit la deces la trei ani în rândul pacientelor care au fost recent diagnosticate cu cancer de col uterin. Rezultatele noastre sunt descrise în tabelul 3, care indică factori de risc independenți semnificativi pentru deces precum urmează: dimensiune tumorală peste doi centimetri în diametru sau mai mult, reapariția cancerului, tipul histologic de grad înalt și numărul de ganglioni limfatici implicați. Aceste aspecte sunt importante în sine, în ciuda faptului că nu interacționează între ele. Pe de altă parte, infecția cu SARS-CoV-2 și un scor Clavien-Dindo de 3 sau mai mare nu s-au dovedit a fi factori de risc independenți semnificativi pentru deces la trei ani (interval de încredere [CI] = 0,7-1,9, valoare $p = 0,246$; respectiv, CI = 0,9-1,9, valoare $p = 0,085$). Se pare că modificările aduse planurilor medicale sau chirurgicale în timpul pandemiei de COVID-19 au fost factori de risc independenți care au dus la rezultate nedorite. Acest lucru implică întârzierea tratamentelor, cum ar fi chimioterapia și radiațiile, precum și procedurile chirurgicale.

Tabelul 1. Analiza regresiei multivariate pentru mortalitatea de trei ani la pacienții cu cancer de col uterin în stadiu incipient.

Factor	Odds Ratio	Interval de încredere	Valoarea P
Dimensiunea tumorii (≥ 2 cm)	1.8	1.4–2.5	0.022
Recidiva	4.2	3.1–5.8	<0.001
Grad înalt	5.1	3.3–7.2	<0.001
Infecția cu SARS-CoV-2	1.3	0.7–1.9	0.246
Ganglionii limfatici (≥ 2)	2.9	1.6–3.6	0.003
Clavien-Dindo (≥ 3)	1.5	0.9–1.9	0.085
Modificarea planului de tratament	1.3	0.9–1.6	0.104
Intervenție chirurgicală amânată*	1.1	0.8–1.3	0.417
Radio-chimioterapie amânată*	1.3	0.8–1.7	0.115

* Între 1 și 8 săptămâni

CONCLUZIILE

Pandemia COVID-19 a precipitat o criză sanitară la o scară nemaiîntâlnită forțând mediul sanitar să facă ajustări pripite. A fost esențial să se existe o reacție imediată pentru a facilita generarea de recomandări care ar putea ajuta medicii. Rezultatele investigației noastre, pe de altă parte, sugerează că această perioadă de timp a avut o influență substanțială asupra abordărilor de tratament care au fost utilizate pentru cancerul de col uterin.

Modificările în terapia cancerului au fost documentate în 31% din cazuri, iar tratamentele au fost oprite în 25% din cazuri, în funcție de disponibilitatea medicului și de starea pacientului în ceea ce privește SARS-CoV-2. Acest lucru se întâmplă în ciuda faptului că alegerea metodei chirurgicale între histerectomia tradițională și histerectomia robotică nu a afectat supraviețuirea în absența cancerului de col uterin în stadiu incipient și nici infecția cu SARS-CoV-2 nu a afectat supraviețuirea generală a acestor pacienți. Mai degrabă, supraviețuirea fără boală a pacienților cu cancer de col uterin în stadiu incipient nu a fost afectată de niciunul dintre acești factori. Prin urmare, medicii practicanți ar trebui să evite absolut orice întârzieri ale tratamentului care depășesc opt săptămâni. Întârzierile de această durată sunt considerate inacceptabile. Aceste tipuri de întârzieri pot constitui un risc considerabil pentru șansele pacienților de a supraviețui cancerului și de a fi fără boli pe termen lung. Se recomandă ca acest studiu să fie consolidat de alte cercetări privind impactul pandemiei COVID-19 asupra ratelor de supraviețuire ale pacienților. Acest lucru va oferi o înțelegere mai profundă a eficienței limitelor impuse în timpul lockdown-ului, precum și a duratei de timp pierdute din cauza întârzierilor de diagnosticare ca urmare a anulării multor programari.

CAPITOLUL 3. IMPACTUL PANDEMIEI SARS-COV-2 ASUPRA PACIENTELOR SUPUSE RADIOTERAPIEI PENTRU CANCER DE COL UTERIN AVANSAT: O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ DE PATRU ANI

PREMIZELE STUDIULUI

Pe măsură ce pandemia COVID-19 a continuat, spitalele au fost nevoite să aducă modificări în procesele lor organizaționale pentru a acomoda mai bine pacienții. Aceste adaptări au inclus reducerea numărului de membri ai personalului și reutilizarea paturilor de spital. Ca urmare a acestui fapt, nivelurile de personal și capacitățile de pat ale tuturor departamentelor non-COVID au fost reduse, ceea ce a produs efecte asupra furnizării îngrijirii medicale pentru pacienții cu cancer tratați prin chimioterapie, brahiterapie sau radioterapie. Pacientele incluse în studiu au fost femei adulte cu vârsta de peste 18 ani care au avut un diagnostic confirmat de cancer de col uterin în perioada ianuarie 2018 până în ianuarie 2022. Pacientele ale căror rezultate ale testelor și diagnosticelor nu au putut fi verificate în mod independent, cele care nu aveau informațiile necesare sau cele care nu și-au oferit consimțământul de a participa la prezenta investigație, nu au fost luate în considerare pentru includere.

REZULTATELE

În urma corelării criteriilor de includere și a corelării cazurilor în funcție de vârstă, un total de 208 pacienți au fost selectați pentru cercetare pe întreaga perioadă de 48 de luni. Acest lucru a dus la formarea a două grupuri: un grup format din 104 femei care au fost diagnosticate cu cancer de col uterin în cele 24 de luni anterioare începerii pandemiei COVID-19 și un alt grup format din alte 104 pacienți care au fost diagnosticate în primele 24 de luni ale pandemiei. Ambele grupuri au fost supuse aceluiași tip de tratament pentru cancerul de col uterin. Nu a existat o modificare semnificativă din punct de vedere statistic a proporțiilor indicelui de masă corporală, a istoricului fumatului, a numărului de părți, a locului de origine, a locului de muncă, a nivelului veniturilor sau a stării civile în cursul studiului. Vârsta medie a fost de 54 de ani. Mai mult de treizeci la sută din cohorta totală de pacienți erau fumatoare. În plus, potrivit datelor, proporția femeilor care au trecut de menopauză este de aproximativ 50%.

Numărul comorbidităților care au fost detectate în grupurile care au fost evaluate atât înainte, cât și în timpul pandemiei nu s-a schimbat semnificativ, hipertensiunea arterială fiind afecțiunea care a fost observată la majoritatea persoanelor. Carcinomul scuamos a fost

identificat în 168 (80,7%) din cazuri și nu au existat diferențe semnificative în grupurile care au fost analizate (valoarea $p = 0,724$). În plus, a existat o diferență în mărimea tumorilor identificate înainte și în timpul pandemiei, care a fost semnificativă statistic. Valoarea p pentru această comparație este de 0,037, ceea ce indică faptul că șaiszeci și patru la sută din tumorile care au fost găsite în cohortă în timpul pandemiei au fost mai mari de trei centimetri. Înainte de pandemie, cincizeci și șapte la sută din tumorile descoperite aveau dimensiuni mai mici de trei centimetri.

Invazia tumorală a vaginului a fost semnificativ avansată la pacientele care s-au prezentat pentru radioterapie în timpul pandemiei COVID-19, 24% din cazuri extinzându-se la treimea inferioară a vaginului, comparativ cu 12% din cazuri înainte de pandemie (valoarea $p = 0,046$). Nu a existat nici o diferență perceptibilă în ceea ce privește invazia parametrială sau gradul tumorii între grupurile de cercetare. În timpul pandemiei, s-a constatat că pacientele prezintă stadii mai avansate de cancer (14,4% vs. 4,8% IVA-IVB; valoare $p = 0,032$), precum și mai multe cazuri de recidivă. Acești factori au contribuit la creșterea numărului de paciente tratate paliativ.

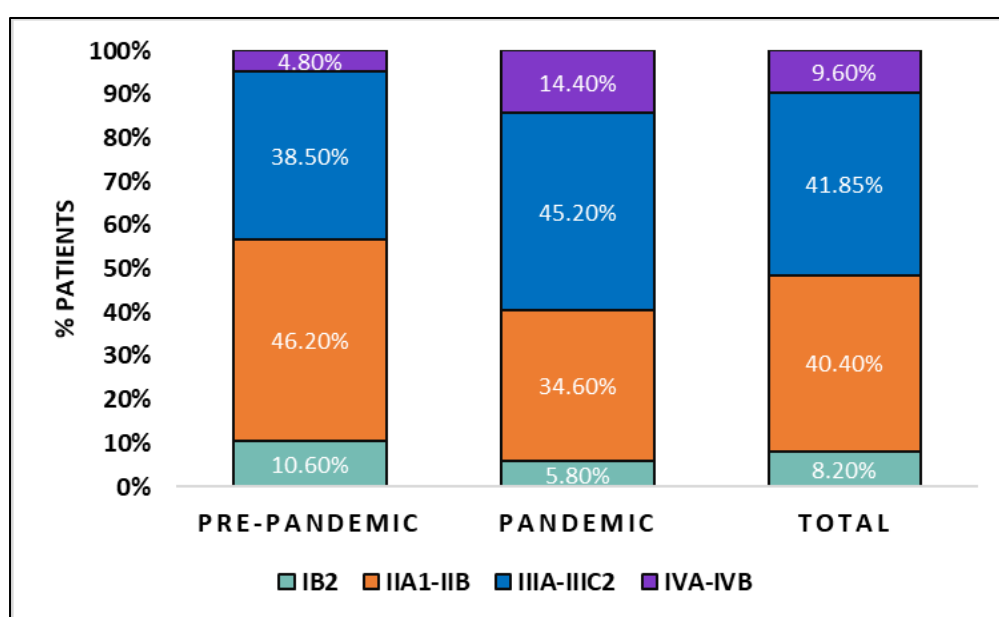


Figura 6. Comparare grafică a pacienților cu cancer de col uterin care necesită radioterapie (IB2-IVB) înainte și în timpul pandemiei de COVID-19. Stadiul cancerului de col uterin este raportat la ghidurile FIGO.

Pacientele tratate pentru cancerul de col uterin prin radioterapie au prezentat ca și principala comorbiditate anemia (63,4% din cohorta totală), urmată de pacientele cu leucopenie (61%) și de pacientele care au suferit reacții cutanate în urma radioterapiei (51,4%). Cel mai frecvent tip de toxicitate tardivă a radioterapiei, care a afectat un total de 60 de persoane și a reprezentat 28,8 la sută din toate cazurile, a fost de natură digestivă.

În timpul pandemiei de COVID-19, s-a descoperit că progresia bolii a fost identificată în 22,1 la sută dintre paciente după terminarea regimului de radioterapie. Acest număr este considerabil mai mare decât 11,5 la sută înainte de începerea pandemiei (valoarea $p = 0,045$). Au existat, de asemenea, schimbări substanțiale ale tratamentului oncologic, 25,0% dintre paciente având modificări ale regimurilor lor de tratament în timpul pandemiei, comparativ cu doar 13,5% înainte de pandemie (valoarea $p = 0,034$). Un total de 22 de paciente, adică 21,2% au suferit amănări ale tratamentului oncologic în timpul pandemiei, iar 23,1 la sută au ratat programările din mai multe motive; aceasta în comparație cu 9,6 la sută și, respectiv, 12,5 la sută înainte de pandemie.

Am fost folosit un model de regresie Cox pentru a investiga factorii de risc care ar putea duce la avansarea bolii. Constatările sunt prezentate mai jos în ordinea descrescătoare a raporturilor de risc pe care le indică. Pacientele cu un stadiu FIGO avansat al cancerului de

col uterin au avut o probabilitate mai mare de progresie a bolii de 3,39 ori după radioterapie (CI [2,06-4,21], valoarea p 0,001), urmată de dimensiunea tumorii cu un HR de 3,12 (CI [2,24-4,00], valoarea p 0,001). Atât întârzierea tratamentului pentru cancer, cât și nerespectarea programărilor au fost asociate pandemiei și s-au dovedit a fi factori de risc substanțiali pentru progresia bolii (rate de risc de 2,51 și, respectiv, 2,24). Invazia vaginului, vârsta pacientei și răspunsul pacientului la tratament după trei luni s-au numărat printre factorii care au avut o influență semnificativă în progresia bolii.

Tabelul 2. Factorii de risc pentru progresia cancerului după terminarea regimului de radioterapie.

Factori de risc	HR	CI	valoarea p
Etapa FIGO	3.39	2.06–4.21	<0.001
Dimensiunea tumorii	3.12	2.24–4.00	<0.001
Invazia vaginului	2.58	1.82–3.73	<0.001
Tratamentul amânat	2.51	1.90–3.46	0.001
Programări ratate	2.24	1.18–3.53	0.001
Răspunsul la tratament la 3 luni	1.66	1.09–2.52	0.014
Vârsta	1.35	1.01–1.84	0.033

* FIGO – Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică; HR – Raportul de risc; CI – Interval de încredere.

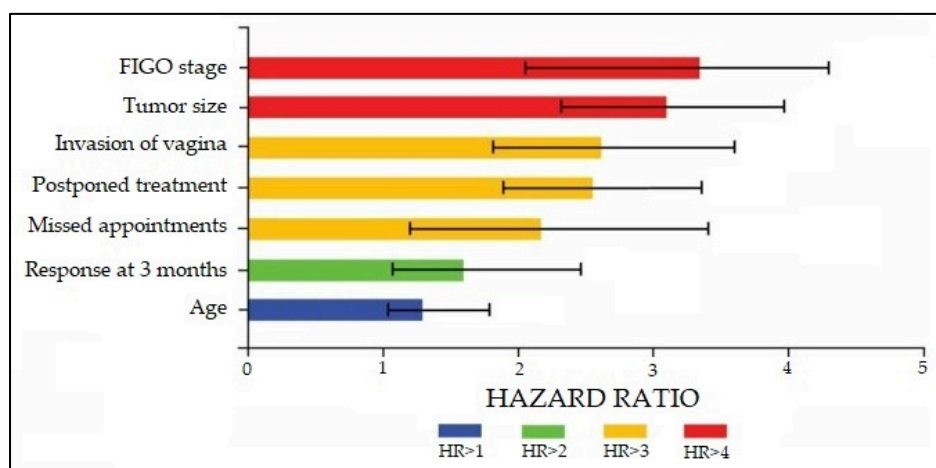


Figura 7. Reprezentarea grafică a factorilor de risc pentru progresia cancerului de col uterin la pacientele supuse radioterapiei. Probabilitatea de progresie a bolii este raportată ca raportul de risc (HR) și interval de încredere.

În studiul actual, s-a demonstrat că pandemia de COVID-19 din România a avut un efect negativ asupra depistării și tratamentului cancerului de col uterin la femeile care se aflau deja într-un stadiu avansat sau incurabil al bolii. Acest lucru a fost realizat prin analizarea retrospectivă la evenimentele anterioare. Aceste constatări oferă dovezi că majoritatea ipotezelor și previziunilor care sugerează că un număr semnificativ de cazuri de cancer au fost ratate pe parcursul pandemiei în curs. Este posibil ca un număr semnificativ de pacienți să fi ratat programările, să fi întârziat intenționat tratamentul sau să fi refuzat intenționat tratamentul după ce au primit un diagnostic de cancer de col uterin în stadii precoce, pentru a se feri de infecția SARS-CoV-2 care era o mare necunoscută la începutul pandemiei. Acest tip de cancer, în ciuda faptului că este curabil în stadiile incipiente, a progresat într-un stadiu inoperabil și a necesitat tratament cu chimioterapie, radioterapie sau combinație. Am descoperit că șansa pacienților cu cancer de col uterin care vin radioterapie într-un stadiu mai avansat decât înainte de pandemie a crescut cu aproximativ 20 la sută în timpul pandemiei.

CONCLUZIILE

Chiar dacă cancerul de col uterin nu este una dintre cele mai răspândite forme de cancer, este plauzibil ca un număr considerabil de cazuri să rămână nediagnosticate în timpul

epidemiei COVID-19. Aceasta este o posibilitate în ciuda faptului că cancerul de col uterin nu este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer. În cazul în care aceste paciente nu sunt identificate și tratate cât mai urgent, consecințele vor fi de anvergură. După relaxarea restricțiilor impuse de pandemie, ar fi oportun să se desfășoare o campanie amănunțită de screening pentru cancerul de col uterin, pe lângă screeningul pentru alte tipuri de tumori maligne frecvente ce pot fi detectate folosind tehnici de screening. Drept perspective de cercetare viitoare, ar trebui să se depună eforturi pentru realizarea unui studiu prospectiv și urmărirea pacienților actuali care au fost identificați în timpul epidemiei de COVID-19 cu cancer de col uterin. Acest lucru va contribui la validarea rezultatelor preconizate și va oferi o evaluare mai precisă a consecințelor pe care pandemia le va avea asupra pacienților care suferă de cancer de col.