

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMISOARA
FACULTY OF MEDICINE
DISCIPLINE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

BUDAU ALEXANDRA



DOCTORAL THESIS

**Prognostic Factors and Risk Stratification in Women's
Cancers: Insights from endometrial and Breast Cancer
Cohorts**

Scientific Coordinator

ASSOC. PROF . DR. HABIL. BERNAD ELENA

**Timisoara
2026**

This doctoral thesis reconceptualizes endometrial carcinoma as a dynamic, multistage disorder whose clinical course is governed by a constellation of interacting forces from population-level metabolic shifts to molecularly defined tumor subtypes, from advances in imaging and staging to precision-guided therapeutic paradigms, and even to rare clinical phenotypes that defy conventional expectations. The introductory section frames endometrial cancer not merely as a rising public-health statistic but as a condition whose lethality is modulated by the velocity and sequence with which biological “storms” unfold. The first storm arises in the endometrium itself, where the confluence of unopposed estrogenic signaling, insulin resistance, and chronic inflammation sparks genomic insults such as PTEN loss, PI3K-AKT-mTOR activation, and, in a subset of tumors, ultramutator POLE exonuclease mutations. These lesions set the stage for clonal expansion long before overt symptoms emerge. The second storm erupts within the tumor microenvironment and regional lymphovascular networks, where lymphovascular-space invasion, epithelial–mesenchymal transition, and evasion of immune surveillance seed metastatic niches. The third and most devastating storm is the systemic cascade of organ dysfunction and treatment resistance a multiorgan failure analogue in oncology that overwhelms clinical interventions and determines patient survival.

The first chapter situates endometrial carcinoma within its global epidemiologic context, documenting a three-percent annual increase in incidence driven primarily by obesity, metabolic syndrome, and population aging. Comparative analyses of international registries reveal heterogeneity in incidence-to-mortality ratios: high-income regions such as Northern Europe and North America report age-standardized rates exceeding 30 per 100,000 women-years, whereas many sub-Saharan nations remain below 5 per 100,000, reflecting divergent lifestyle patterns, reproductive behaviors, and healthcare access. Moreover, racial and socioeconomic disparities compound these trends. In the United States, non-Hispanic Black women experience the highest mortality despite lower overall case numbers a disparity driven by a higher prevalence of aggressive non-endometrioid histologies and later-stage diagnosis.

Alarmingly, endometrial cancer incidence is rising among women under 50, propelled by the obesity epidemic and metabolic dysfunction in younger cohorts. Projected global incidence may exceed 700,000 cases annually by 2040, underscoring the urgent need for primary prevention strategies that target modifiable metabolic and hormonal risk factors.

In the second chapter, the thesis pivots to a molecular lens, weaving together transcriptomic, genomic, and epigenomic insights that have redefined uterine carcinogenesis. The seminal four-class taxonomy articulated by The Cancer Genome Atlas POLE-ultramutated, microsatellite-instability-hypermutated, copy-number-low, and copy-number-high supersedes the traditional dualistic type I/II paradigm by providing superior prognostic stratification and therapeutic guidance. POLE-mutant tumors, despite often presenting with high histologic grade, evoke robust immune surveillance and enjoy five-year disease-specific survival rates exceeding 95 percent, justifying de-escalation of adjuvant therapy. In contrast, copy-number-high, p53-aberrant carcinomas mirror high-grade serous ovarian cancer in their genomic instability, early dissemination, and chemoresistance, warranting intensified chemoradiation and, when HER2 is amplified, targeted anti-HER2 therapy. Between these extremes lie endometrioid NSMP tumors with CTNNB1 and ARID1A alterations, whose subtler genomic landscapes still portend significant relapse risk. The chapter also explores non-genetic effectors adipokines such as leptin and adiponectin, microRNA dysregulation, and chromatin remodeler deficiencies that mediate cross-talk between metabolic health and carcinogenic pathways, offering new avenues for prevention and targeting.

Advances in diagnostics and staging are surveyed in the third chapter, which describes the transformation of endometrial cancer work-up from a purely anatomical exercise into an integrated, multimodal endeavor. The 2023 revision of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system formally embeds molecular class, lymphovascular-space invasion, and sentinel-lymph-node (SLN) status into stage definitions, converting staging from a retrospective label into a prospective roadmap for personalized therapy. Sentinel-node mapping using near-infrared indocyanine green now achieves sensitivity and negative predictive values above 97 percent, eliminating the need for routine systematic lymphadenectomy in most early-stage patients and halving the incidence of chronic lymphedema. Imaging

innovations, including radiomics-driven MRI and three-dimensional transvaginal ultrasound, harness machine-learning algorithms to predict myometrial invasion depth, LVSI, and molecular subtype with area-under-curve values exceeding 0.90 rivaling expert radiologists. Prospective study of diffusion-weighted MRI, PET/CT, and emerging liquid-biopsy assays (circulating-tumor DNA) suggests that non-invasive staging and surveillance can detect occult micrometastases months before traditional methods, enabling earlier therapeutic interventions and trial enrollment.

Therapeutic strategies and survivorship challenges are addressed in the fourth chapter, which chronicles the shift from empirical surgery-plus-radiotherapy to a risk-adapted, precision-guided algorithm. Minimally invasive hysterectomy and Enhanced Recovery After Surgery pathways have reduced perioperative morbidity and accelerated return to adjuvant therapy. The author details a layered adjuvant framework: POLE-ultramutated stage I–II tumors, given their excellent prognosis, can often omit external-beam radiotherapy; LVSI-positive or copy-number-high tumors derive clear survival benefits from combined chemoradiation; p53-aberrant cancers and uterine serous subtypes benefit from platinum-taxane doublets augmented by trastuzumab when HER2 is amplified. Immunotherapy has redefined salvage options: single-agent anti-PD-1 antibodies achieve objective response rates exceeding 45 percent in dMMR/MSI-high tumors, while the pembrolizumab–lenvatinib combination doubles overall survival relative to physician’s-choice chemotherapy in platinum-refractory patients regardless of MMR status. Endocrine exposures including hormone-replacement regimens, oral-contraceptive chemoprevention, and PCOS management are repositioned as preventive and adjunctive strategies, and cardio-oncology surveillance is advocated to address long-term cardiovascular risks that now rival cancer recurrence as leading causes of late mortality among survivors.

The Special Part applies these overarching principles through three focused investigations that ground the thesis in real-world complexity.

Study 1 presents a ten-year retrospective cohort of 311 women, 50 of whom exhibited lymphovascular-space invasion. LVSI more than doubled the hazard of recurrence (hazard ratio 2.18) and reduced five-year progression-free survival from 74 to 51 percent. Multivariable Cox regression identified LVSI, high histologic grade, p53 positivity, MSI, and distant metastases as independent adverse prognostic factors. The author argues that preoperative identification of LVSI (via advanced imaging, biopsy,

and radiomic signatures) should inform surgical radicality and prompt combined chemoradiation to improve long-term outcomes in this high-risk group.

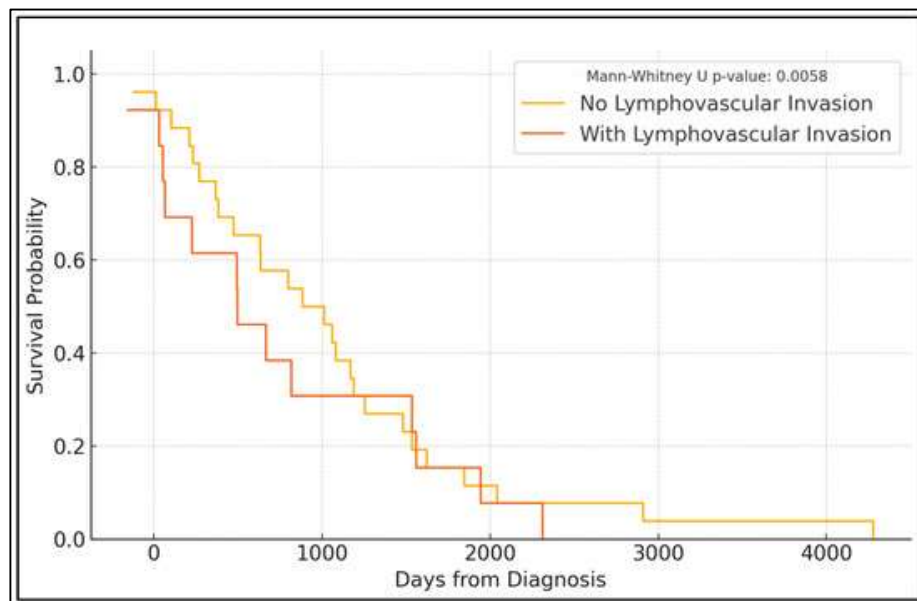


Figure 4 – Kaplan–Meyer analysis for PFS among patients with endometrial cancer with and without lymphovascular invasion.

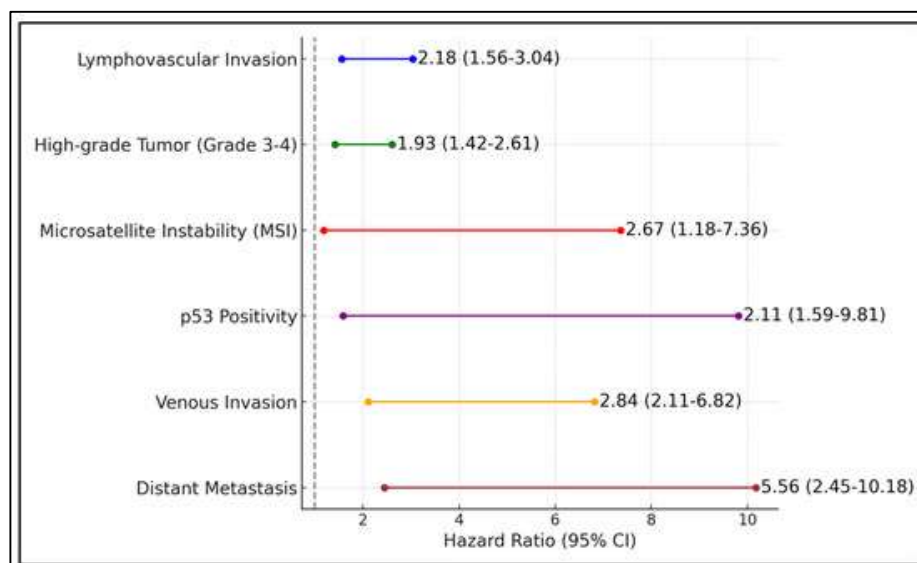


Figure 5 – Negative factors for PFS in patients with endometrial cancer.

Study 2 undertakes a PRISMA-ScR–guided scoping review of eight case reports from 2003 to 2023, mapping the clinical, histologic, and survival characteristics of cutaneous metastases in endometrial cancer. Despite constituting less than 1 percent of cases, cutaneous lesions often herald systemic spread, yet exceptional outliers survive more than five years post-metastasis, suggesting that dermal niches may represent biologically constrained reservoirs amenable to aggressive multimodal management. The author proposes mechanistic hypotheses immune editing within the

skin microenvironment, stromal desmoplasia limiting angiogenesis that merit translational exploration, and issues clinical recommendations for lifelong skin surveillance and multidisciplinary palliative-curative approaches.



Figure 1 – Computed tomography of thorax and abdomen (CT Thx/Abd) in 2018.



Figure 2 – Computed tomography of the thorax and abdomen (CT Thx/Abd) in 2018. Large, partially calcified soft tissue structure of the right breast with central hypodensity and possibly mucinous parts.

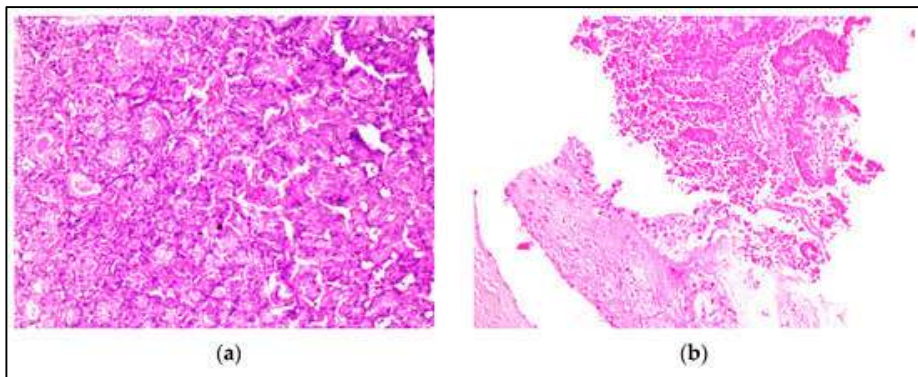


Figure 3 – Microscopic analysis.

Study 3 The third study complements these observations from a different perspective. Whereas the first investigation examined microscopic evidence of vascular dissemination (LVSI) and the second explored an uncommon manifestation of metastatic spread through cutaneous involvement, the breast-cancer sentinel-node study focused on the practical identification of the earliest clinically detectable step in lymphatic dissemination. Sentinel lymph node biopsy represents the surgical translation of tumor biology: it is based on the principle that metastatic spread follows predictable lymphatic pathways before progressing to more distant nodal basins or systemic sites. Accurate identification of sentinel nodes therefore remains essential for precise staging, prognostication, and treatment planning shown in Figure 20.



Figure 20 ¹⁴². Intraoperative visualization of a sentinel lymph node using

indocyanine green (ICG) fluorescence imaging Within this context, the present implementation study demonstrated that indocyanine green fluorescence imaging achieved a detection performance comparable to that of technetium-99m radiocolloid in a real-world cohort of patients with clinically node-negative breast cancer. Although the study was not powered to establish formal non-inferiority, the high concordance between tracers, the successful identification of metastatic sentinel nodes, and the progressive improvement in detection rates following the learning phase support the feasibility of replacing radioisotope-based mapping with an ICG-only approach in appropriately trained centers.

The findings are particularly relevant for institutions without direct access to nuclear medicine facilities. In such settings, dependence on radioisotopes may create logistical barriers, increase costs, and limit scheduling flexibility. Fluorescence-guided mapping eliminates radiation exposure, allows tracer administration by the operating team, and simplifies the patient pathway. The increase in detection rates observed after transition to exclusive ICG use further suggests that surgeon familiarity and procedural standardization are important determinants of performance. This observation is consistent with reports from the literature indicating that the effectiveness of fluorescence-guided mapping improves as experience with the technology accumulates.

Importantly, the implications of this study extend beyond breast oncology. Sentinel lymph node mapping with indocyanine green has become an integral component of modern gynecologic oncology, particularly in endometrial cancer, where it is increasingly regarded as the preferred nodal staging technique. The successful implementation of ICG-guided mapping in a high-volume breast center therefore provides additional practical evidence supporting the broader adoption of fluorescence-guided nodal assessment across oncologic disciplines. In this regard, the study serves as a bridge between surgical innovation and individualized cancer care, demonstrating how advances in operative techniques can complement molecular and pathological risk stratification to improve patient management.

Collectively, the three studies included in this thesis highlight different yet interconnected aspects of cancer dissemination. LVSI identifies the biological capacity for vascular and lymphatic invasion; cutaneous metastasis represents an uncommon but

clinically significant manifestation of metastatic progression; and sentinel lymph node mapping enables the detection of early regional spread with minimally invasive techniques. Together, these findings support a contemporary model of oncologic care in which anatomical patterns of dissemination, molecular tumor characteristics, and advances in surgical staging are integrated to refine prognosis and guide individualized treatment strategies.

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

BUDAU ALEXANDRA



TEZĂ DE DOCTORAT

**Factori prognostici și stratificarea riscului în cancerele
feminine: perspective asupra cohortelor de cancer
endometrial și mamar**

Coordonator Științific

ASS. PROF. DR. BERNAD ELENA

Timisoara
2026

Această teză de doctorat reconceptualizează carcinomul endometrial ca pe o afecțiune dinamică, în mai multe etape, al cărei parcurs clinic este guvernat de o serie de forțe interacționante de la schimbări metabolice la scară populațională, la furtuni moleculare intrinsece celulelor, de la progrese în imagistică și stadializare, la paradigme terapeutice de precizie și până la fenomene clinice rare care sfidează înțelepciunea convențională. Secțiunea introductivă plasează cancerul endometrial nu doar ca pe o statistică în creștere în sănătatea publică, ci ca pe o condiție a cărei letalitate este modulată de rapiditatea și succesiunea în care se desfășoară „furtunile” biologice. Prima furtună izbucnește în însăși endoteliul uterin, unde confluenta semnalizării estrogenice necompensate, rezistența la insulină și inflamația cronică determină leziuni genomice pierderea PTEN, activarea PI3K–AKT–mTOR și, la un subset de tumori, mutații ultramutatoare ale exonucleazei POLE. Aceste leziuni pregătesc terenul pentru expansiunea clonă cu mult înainte de apariția simptomelor evidente. A doua furtună izbucnește în microambientul tumoral și în rețelele limfovaskulare regionale, unde invazia spațiului limfovaskular, tranziția epiteliu mezenchimală și evitarea supravegherii imune semenează nișe metastatice. A treia și cea mai devastatoare furtună este cascada sistemică a disfuncției organelor și rezistenței la tratament analogie la insuficiența multiplă de organ, care copleșește intervențiile clinice și determină supraviețuirea pacientului.

Primul capitol plasează carcinomul endometrial în contextul său epidemiologic global, documentând o creștere anuală de trei la sută a incidenței, alimentată în principal de obezitate, sindrom metabolic și îmbătrânirea populației. Prin analiza datelor GLOBOCAN și SEER se arată rate standardizate pe vârstă care depășesc 30 de cazuri la 100.000 de femei ani în regiunile cu venituri ridicate, în timp ce multe țări din Africa subsahariană rămân sub 5 la 100.000, reflectând diferențe de stil de viață, comportamente reproductive și acces la îngrijiri. Disparitățile rasiale și socioeconomice amplifică aceste tendințe: în Statele Unite, femeile de origine afro-americană ne-hispanică înregistrează cea mai mare mortalitate, deși un număr mai mic de cazuri, ca urmare a frecvenței crescute a histologiilor non-endometrioide agresive și a diagnosticului în stadii avansate. Îngrijorător, incidența cancerului endometrial crește și la femeile sub 50 de ani, stimulate de epidemia de obezitate și disfuncție metabolică în rândul cohortelor tinere. Proiecțiile indică peste 700.000 de cazuri anuale până în 2040,

subliniind nevoia urgentă de strategii de prevenție care vizează factorii de risc metabolici și hormonal modificabili.

Al doilea capitol adoptă o lentilă moleculară, împletind perspective transcriptomice, genomice și epigenomice care au redefinit carcinogeneza uterină. Modelul seminal în patru clase descris de Cancer Genome Atlas – POLE-ultramutated, MSI-hypermutated, copy-number-low și copy-number-high înlocuiește paradigma duală tradițională de tip I/II prin oferirea unei stratificări prognostice și terapeutice superioare. Tumorile POLE-mutante, deși deseori cu grad histologic înalt, stârnesc o supraveghere imună robustă și beneficiază de rate de supraviețuire la cinci ani de peste 95%, justificând de-escaladarea terapiei adjuvante. În contrast, carcinomele copy-number-high și p53-aberrante imită carcinomul seros ovarian de înalt grad în instabilitatea genomică, diseminarea timpurie și chemorezistență, necesitând chemoradiere intensificată și, atunci când există amplificare HER2, terapie anti-HER2. Între aceste extreme se găsesc tumorile endometrioide NSMP cu alterări CTNNB1 și ARID1A, al căror peisaj genomic mai subtil prezintă totuși un risc semnificativ de recidivă. Capitolul explorează, de asemenea, efectori non-genetici adipokine precum leptina și adiponectina, disfuncționalități ale microARN-urilor și deficite ale remodelatorilor de cromatină care mediază comunicarea între sănătatea metabolică și căile carcinogenice, oferind noi direcții de prevenție și terapii țintite.

Progrese în diagnostice și stadializare sunt prezentate în al treilea capitol, care descrie transformarea evaluării cancerului endometrial de la o activitate pur anatomică la una integrată, multimodală. Revizuirea din 2023 a sistemului FIGO încorporează oficial class moleculară, invazia spațiului limfovacular și starea ganglionară prin mapping sentinel în definițiile de stadiu, transpunând stadializarea într-un plan de tratament de precizie. Mapping-ul ganglionilor sentinel cu indocianină verde și lumină în infraroșu oferă acum o sensibilitate și valoare predictivă negativă de peste 97%, eliminând nevoia de limfadenectomie sistematică în majoritatea pacientelor în stadiul I și reducând la jumătate incidența limfedemului cronic. Inovații imagistice RMN cu secvențe ponderate în difuzie, ecografie transvaginală 3D și modele radiomice de învățare automată prezic invazia miometrială, LVSI și subtipul molecular cu AUC-uri de peste 0,90, rivalizând cu interpretările experților. Studii prospective privind tomografia PET/CT, RMN funcțional și evaluarea ADN circulant tumoral (ctDNA) sugerează că stadializarea și supravegherea non-invazive pot detecta metastaze oculte cu luni

înaintea metodelor tradiționale, permițând intervenții terapeutice și includeri în studii clinice mai timpurii.

Strategiile terapeutice și provocările supraviețuirii sunt detaliate în al patrulea capitol, care prezintă tranziția de la chirurgia empirică plus radioterapie la un algoritm adaptat la risc și orientat molecular. Histerectomia minim invazivă și protocoalele ERAS au redus complicațiile perioperatorii la jumătate și au accelerat reluarea tratamentului adjuvant. Autorul descrie un cadru adjuvant stratificat: tumorile POLE-mutante în stadiul I–II, datorită prognosticului excelent, pot omite radioterapia pelvină; tumorile LVSI-pozitive sau copy-number-high beneficiază de chemoradiere combinată; tumorile p53-aberrante și subtipurile seroase necesită combinații platinum-taxan și, când este cazul, trastuzumab în prezența amplificării HER2. Imunoterapia redefineste opțiunile de salvage: anticorpii anti-PD-1 obțin rate de răspuns obiectiv de peste 45% în tumorile dMMR/MSI-high, în timp ce combinația pembrolizumab–lenvatinib dublează supraviețuirea globală față de chimioterapia la alegerea medicului în cazurile refractare la platină, indiferent de statutul MMR. Expunerile endocrine regimuri de substituție hormonală, contraceptive orale ca chimioprevenție, managementul SOP sunt repositionate ca strategii de prevenție și adjuvante, iar supravegherea cardio-oncologică este recomandată pentru riscurile cardiovasculare pe termen lung, care acum concurează cu recurența malignă drept cauze principale de mortalitate tardivă în rândul supraviețuitoarelor.

Partea specială transpune aceste principii într-un context clinic concret prin trei investigații focalizate.

Studiul 1 prezintă un cohort retrospectiv de 10 ani cu 311 paciente, dintre care 50 prezintă invazie limfovasculară (LVSI). LVSI dublează riscul de recidivă (HR 2.18) și reduce supraviețuirea fără progresie la cinci ani de la 74% la 51%. Analiza multivariabilă Cox identifică LVSI, grad histologic înalt, p53-pozitivitate, MSI și metastaze la distanță ca factori prognostici independenți negativi. Autorul susține că detectarea preoperatorie a LVSI (prin imagistică avansată, biopsie și semnături radiomice) trebuie integrată în planul chirurgical și să decidă chemoradiere combinată pentru a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung.

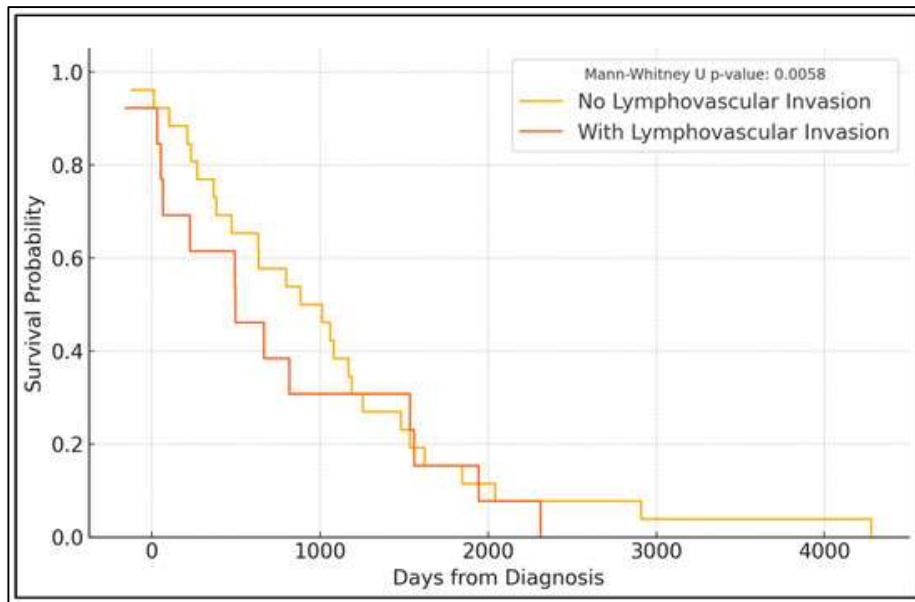


Figura 4 – Analiză Kaplan–Meyer pentru supraviețuirea fără progresie (PFS) la pacienții cu cancer endometrial, cu și fără invazie limfovaculară.

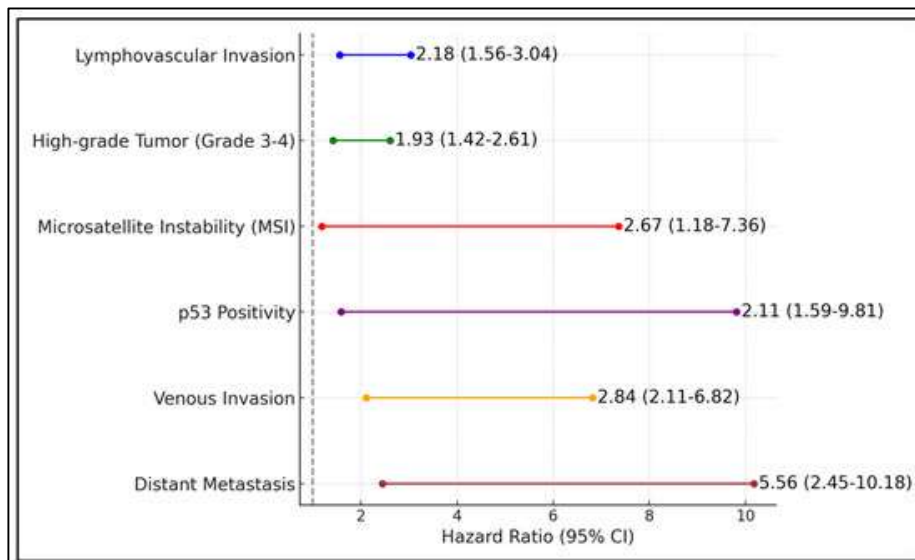


Figura 5 – Factorii negativi pentru supraviețuirea fără progresie (PFS) la pacienții cu cancer endometrial.

Studiul 2 efectuează o revizuire scoping PRISMA-ScR a opt rapoarte de caz din perioada 2003–2023, conturând caracteristicile clinice, histologice și de supraviețuire ale metastazelor cutanate la cancerul endometrial. Deși reprezintă mai puțin de 1% din cazuri, aceste leziuni pot coexista cu supraviețuiri îndelungate, sugerând că nișele dermice pot constitui rezervoare biologic restrânse, susceptibile la management multimodal agresiv. Autorul propune ipoteze mecanistice editare imună în microambientul cutanat, desmoplazie stromală constrângând angiogeneza și emite recomandări clinice pentru supraveghere dermatologică pe toată durata vieții și

abordări integrate paliativ-curative.



Figura 1 – Tomografie computerizată toraco-abdominală (CT torace/abdomen) din 2018.



Figura 2 – Tomografie computerizată a toracelui și abdomenului (CT torace/abdomen) din 2018. Formă de țesut moale parțial calcificat la nivelul sânelui drept, cu zonă centrală hipodensă și posibil componentă mucinoasă.

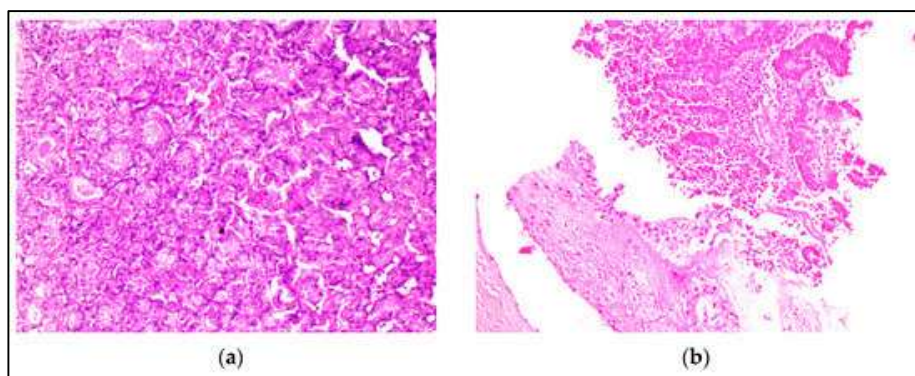


Figura 3 – Analiză microscopică.

Studiul 3 Cel de-al treilea studiu completează aceste observații dintr-o perspectivă diferită. În timp ce prima investigație a examinat dovezile microscopice ale diseminării vasculare (LVSI), iar a doua a explorat o manifestare mai puțin frecventă a răspândirii metastatice prin afectarea cutanată, studiul ganglionului santinelă la cancerul de sân s-a concentrat pe identificarea practică a celei mai timpurii etape detectabile clinic în diseminarea limfatică. Biopsia ganglionului santinelă reprezintă traducerea chirurgicală a biologiei tumorale: se bazează pe principiul că răspândirea metastatică urmează căi limfatice previzibile înainte de a progresa către bazine ganglionare mai îndepărtate sau situsuri sistemice sistemice. Prin urmare, identificarea precisă a ganglionilor santinelă rămâne esențială pentru stadializarea precisă, prognosticarea și planificarea tratamentului, așa cum se arată în Figura 20.



Figure 20 ¹⁴². Vizualizarea intraoperatorie a unui ganglion limfatic sentinelă utilizând imagistica cu fluorescență cu verde de indocianină (ICG).

În acest context, prezentul studiu de implementare a demonstrat că imagistica cu fluorescență cu verde de indocianină a atins o performanță de detecție comparabilă cu cea a radiocoloidului tehneciu-99m într-o cohortă reală de pacienți cu cancer mamar fără ganglioni limfatici clinic. Deși studiul nu a avut puterea statistică pentru a stabili non-inferioritatea formală, concordanța ridicată dintre trasori, identificarea cu succes a ganglionilor sentinelă metastatici și îmbunătățirea progresivă a ratelor de detecție după faza de învățare susțin fezabilitatea înlocuirii cartografierii bazate pe radioizotopi cu o abordare exclusiv ICG în centre instruite corespunzător.

Constatările sunt deosebit de relevante pentru instituțiile fără acces direct la facilități de medicină nucleară. În astfel de contexte, dependența de radioizotopi poate crea bariere logistice, poate crește costurile și poate limita flexibilitatea programării. Cartografierea ghidată prin fluorescență elimină expunerea la radiații, permite administrarea traserului de către echipa operatorie și simplifică parcursul pacientului. Creșterea ratelor de detecție observate după trecerea la utilizarea exclusivă a ICG sugerează în continuare că familiaritatea chirurgului și standardizarea procedurilor sunt factori determinanți importanți ai performanței. Această observație este în concordanță cu rapoartele din literatura de specialitate care indică faptul că eficacitatea cartografierii ghidate prin fluorescență se îmbunătățește pe măsură ce se acumulează experiență cu tehnologia.

Important este că implicațiile acestui studiu se extind dincolo de oncologia mamară. Cartografierea ganglionilor sentinelă cu verde de indocianină a devenit o componentă integrantă a oncologiei ginecologice moderne, în special în cancerul endometrial, unde este din ce în ce mai privită ca tehnica preferată de stadializare ganglionară. Implementarea cu succes a cartografierii ghidate de ICG într-un centru de sân cu volum mare oferă, prin urmare, dovezi practice suplimentare care susțin adoptarea mai largă a evaluării ganglionare ghidate de fluorescență în cadrul disciplinelor oncologice. În acest sens, studiul servește ca o punte între inovația chirurgicală și îngrijirea individualizată a cancerului, demonstrând modul în care progresele în tehnicile chirurgicale pot completa stratificarea riscului molecular și patologic pentru a îmbunătăți gestionarea pacientului.

Colectiv, cele trei studii incluse în această teză evidențiază aspecte diferite, dar interconectate, ale diseminării cancerului. LVSI identifică capacitatea biologică de invazie vasculară și limfatică; metastazele cutanate reprezintă o manifestare mai puțin frecventă, dar semnificativă clinic, a progresiei metastatice; iar cartografierea ganglionilor limfatici santinelă permite detectarea răspândirii regionale precoce cu tehnici minim invazive. Împreună, aceste descoperiri susțin un model contemporan de îngrijire oncologică în care tiparele anatomice de diseminare, caracteristicile moleculare ale tumorii și progresele în stadializarea chirurgicală sunt integrate pentru a rafina prognosticul și a ghida strategiile de tratament individualizate.