

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ

*Corelația invaziei miometriale în cancerul de endometru la pacientele cu sindrom
metabolic*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. ALEXANDRU-GEORGE FILIPESCU

Student-doctorand:

ALINA-GABRIELA MARIN

2024

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate	6
Lista de abrevieri	8
INTRODUCERE.....	12
1. PARTEA GENERALĂ	16
Capitolul 1. Cancerul de endometru	17
1.1. Definiție	17
1.2. Epidemiologie.....	17
1.2.1. Incidență și mortalitate în lume	17
1.2.2. Incidență și mortalitate în România	18
1.3. Etiopatogenie	19
1.3.1. Originea cancerului de endometru	19
1.3.2. Leziunile precursore și sindroamele ereditare	20
1.3.3. Modelul dualist Bokhman	25
1.3.4. Angiogeneza.....	28
1.3.5. Factorii de risc	29
1.3.5.1. Factorii endocrin	30
1.3.5.2. Factorii metabolici	32
1.3.5.3. Factori genetici	35
1.3.6. Factorii de protecție.....	36
1.3.6.1. Dieta.....	36
1.3.6.2. Activitatea fizică și comportamentul sedentar	36
1.3.6.3. Contraceptivele orale combinate.....	36
1.3.6.4. Dispozitivul intrauterin	36
1.3.6.5. Paritatea	37
1.3.6.6. Consumul de cafea	37
1.3.6.7. Fumatul	38
1.4. Factorii prognostici în cancerul de endometru	38
1.4.1. Factorii prognostici clinici	38
1.4.2. Factorii prognostici anatomo-patologici	39
1.4.3. Biomarkerii cu valoare prognostică	49
Capitolul 2. Rolul sindromului metabolic în cancerul de endometru.....	54
2.1. Definiția sindromului metabolic.....	55
2.2. Rolul obezității în carcinogeneza neoplaziei endometriale	56
2.2.1. Mecanismele ce leagă obezitatea de riscul de dezvoltare a CE.....	56
2.2.1.1. Up-regularea estrogenică la femeile aflate în postmenopauză	57
2.2.1.2. Inflamația cronică și cancerul endometrial.....	59
2.2.1.3. Obezitatea, inflamația și rezistența la insulină	61
2.3. Rolul diabetului zaharat în carcinogeneza neoplaziei endometriale	62
2.4. Rolul dislipidemieii în carcinogeneza neoplaziei endometriale	66

2.5. Rolul HTA în carcinogeneza și evoluția neoplaziei endometriale	67
2. PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚIILE PERSONALE)	70
Capitolul 3. Obiectivele generale și ipotezele de lucru	71
3.1. Obiectivele generale ale tezei de doctorat	71
3.2. Ipotezele de lucru ale cercetării	72
Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării.....	73
4.1. Tipul studiului	73
4.2. Populația de studiu	74
4.2.1. Criteriile de includere	75
4.2.2. Criteriile de excludere	75
4.2.3. Confidențialitate și etică	76
4.3. Metode statistice	76
Capitolul 5. Analiza descriptivă a loturilor incluse în studiu	78
5.1. Introducere.....	78
5.2. Material și metodă	78
5.2.1. Tipul studiului	78
5.2.2. Populația de studiu	79
5.2.3. Metode statistice	79
5.3. Rezultate	80
5.4. Discuții	111
5.5. Concluzii.....	113
Capitolul 6. Rolul factorilor metabolici în diagnosticul cancerului de endometru	115
6.1. Introducere.....	115
6.2. Material și metodă	117
6.3. Rezultate	12118
6.4. Discuții	138
6.5. Concluzii.....	154
Capitolul 7. Rolul factorilor serologici în diagnosticul cancerului de endometru.....	155
7.1. Introducere.....	155
7.2. Material și metodă	158
7.3. Rezultate	159
7.4. Discuții	178
7.5. Concluzii.....	183
8. Concluzii și contribuții personale	185
9. Bibliografie.....	190
ANEXA 1. Aviz etică.....	202
ANEXA 2. Certificatul de publicare pentru articolul 3.....	203

1. PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Cancerul de endometru

În definiția cancerului de corp uterin includem două tipuri de neoplazie și anume: cancerul endometrial (CE), respectiv sarcomul uterin. CE își are originea la nivelul mucoasei endometriale, fiind mai des diagnosticat, în timp ce sarcomul uterin, o formă mai rar întâlnită, se dezvoltă la nivelul miometrului [1].

La nivel global, cancerul de corp uterin este recunoscut ca fiind a 15-a cea mai frecventă formă de cancer, indiferent de sex sau de vârstă, cu 420.369 de cazuri noi diagnosticate în 2022. În ceea ce privește rata de mortalitate prin cancer, acesta ocupă locul 19, cu 97.723 de decese înregistrate în același an. Incidența la nivel mondial, în rândul sexului feminin, aduce cancerul de corp uterin pe locul 6 după neoplazia mamară, pulmonară, colo-rectală, cervicală și tiroidiană. Analiza incidenței cancerului de corp uterin în țările dezvoltate (cu venituri ridicate) ne expune faptul că acesta ocupă locul 4 după cancerul de sân, colo-rectal și bronho-pulmonar. Rata de incidență în aceste țări este de 15,84 la 100.000 de femei, iar rata mortalității este de 2,45 la 100.000 de femei. În țările cu venituri medii superioare (în care se încadrează și România) cancerul de corp uterin se află pe locul 6 (rata de incidență 8,5 la 100.000 de femei, rata de mortalitate 1,6 la 100.000 de femei) [2].

Mai mulți factori de risc bine stabiliți contribuie la determinarea CE, aceștia putând fi clasificați în linii mari după cum urmează: factorii endocrini, factorii metabolici și factorii genetici. Factorii prognostici în etiologia cancerului endometrial sunt reprezentați de factorii clinici (vârsta, statutul menopauzal, rasa), factorii anatomo-patologici (*factori uterini* – subtipul histologic, gradul histologic, invazia miometrială, invazia spațiului limfovacular, invazia segmentului uterin inferior și a stromei cervicale, respectiv *factori extrauterini* – citologie peritoneală pozitivă, implicarea anexială, implicarea seroasei, metastazarea la nivelul ganglionilor limfatici) [3–6].

Capitolul 2. Rolul sindromului metabolic în cancerul de endometru

SMet reprezintă un grup de factori de risc cardio-metabolic ce cresc semnificativ riscul de boli cardiovasculare (BCV) și de diabet zaharat de tip 2 (DZT2) [7]. Cu toate acestea, criteriile specifice de diagnosticare ale SMet au prezentat variații substanțiale între diferite organizații în ultimele trei decenii. Această heterogenitate în definițiile SMet prezintă provocări atât pentru practica clinică, cât și pentru cercetarea epidemiologică și inițiativele de sănătate publică.

Obezitatea contribuie la carcinogeneza endometrială printr-o serie de mecanisme moleculare și metabolice. Țesutul adipos depășește simpla funcție de stocare a grăsimilor, acționând ca un organ endocrin activ. Adipocitele sintetizează o gamă largă de hormoni, incluzând aici leptina, adiponectina, precum și interleukina-6 (IL-6). Aceste descoperiri evidențiază contribuția țesutului adipos la crearea unui micromediu hormonal complex, care poate modula riscul de apariție al cancerului [8–10]. Inflamația cronică, un proces complex declanșat de disfuncția celulară, reprezintă un al doilea mecanism potențial implicat în etiologia CE. Cercetători germani au elucidat rolurile potențiale ale RI, SMet și inflamației în creșterea riscului de CE la femeile postmenopauzale. Rezultatele studiului lor sugerează o interacțiune complexă între factorii hormonal și metabolici, evidențiind rolul potențial semnificativ al inflamației, dincolo de dezechilibrele hormonale, în dezvoltarea CE [11].

Obezitatea induce disfuncția țesutului adipos, caracterizată prin inflamație cronică de grad scăzut. Această inflamație, spre deosebire de inflamația acută tranzitorie, se manifestă ca o modificare persistentă. Se caracterizează prin infiltrarea țesutului adipos cu limfocite și macrofage. Macrofagele devin polarizate spre un fenotip M1 proinflamator, amplificând suplimentar răspunsul inflamator [12–15]. Obezitatea este asociată cu o deteriorare a semnalizării insulinei, parțial datorită semnalelor inflamatorii generate de țesutul adipos disfuncțional. Rezistența la insulină (RI) este o consecință majoră a acestei disfuncții, rezultând din perturbarea semnalizării insulinei. Spre deosebire de alți receptori din familia tirozinkinazei, receptorii de insulină și IGF se bazează pe proteine de schelare pentru a transmite semnale intracelulare.

Intracelular, insulina activează proteinele de substrat ale receptorilor de insulină (IRS) (IRS-1 până la -6) prin fosforilarea tirozinei. Această etapă crucială este perturbată în majoritatea cazurilor de RI. TNF- α , o citokină proinflamatoare, exacerbează această disfuncție prin promovarea fosforilării inhibitorii cu serină a IRS-1. Această modificare, observată frecvent în celulele și țesuturile rezistente la insulină, blochează transmiterea intracelulară a mesajului insulinei. Kinaze specifice, cum ar fi JNK și inhibitorul factorului nuclear kappa-B kinaza beta (IKK β), joacă un rol crucial în acest proces perturbator [16].

De asemenea, CE cunoaște o creștere globală îngrijorătoare, în special în țările dezvoltate, tendință paralelă cu creșterea prevalenței DZ, o afecțiune legată în mod demonstrabil de dezvoltarea CE. O meta-analiză a relevat un risc cu 72% mai mare pentru CE la femeile diagnosticate cu DZ comparativ cu populația non-diabetică [17]. În timp ce mecanismele precise care stau la baza acestei asocieri rămân în curs de investigare, sunt postulate două căi potențiale: dereglarea hormonală și hiperglicemia cronică. Studiile susțin o

asociere pozitivă între hiperglicemie și incidența CE. Un studiu suedez de mare amploare a observat un risc crescut de CE la femeile diabetice (HR 1,46) și la cele cu metabolism glucidic anormal (HR 1,41) [18]. Constatări similare au reieșit dintr-un studiu de caz-control, în care hiperglicemia à jeun s-a corelat cu un risc mai mare de CE (OR 1,36) [18]. Meta-analizele au consolidat suplimentar această asociere, demonstrând un risc semnificativ crescut de CE la persoanele cu DZ (RR 1,89) [19].

Dislipidemia, o afecțiune caracterizată prin profiluri anormale ale lipidelor serice, a apărut ca o preocupare semnificativă în contextul dezvoltării CE. Studii recente din China raportează o prevalență îngrijorător de ridicată a dislipidemiei care depășește 40% în rândul populației adulte. În special, dislipidemia transcende rolul său stabilit ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare, demonstrând o asociere îngrijorătoare cu diverse tumori maligne, inclusiv cancerul de sân, ovarian și CE. În mod intrigant, dislipidemia pare să fie intim legată nu numai de inițierea, ci și de progresia CE, reprezentând potențial cea mai proeminentă alterare metabolică observată în această afecțiune malign [20].

2. PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚIILE PERSONALE)

Capitolul 3. Obiectivele generale și ipotezele de lucru

3.1. Obiectivele generale ale tezei de doctorat

Lucrarea de față și-a centrat atenția asupra gradului de invazie miometrială în cazul pacientelor diagnosticate cu CE ce asociază SMet. Pentru a aborda în mod cuprinzător acest subiect, cercetarea va urmări următoarele obiective științifice:

1. Cuantificarea corelației dintre prezența SMet și gradul de invazie într-o cohortă bine definită de paciente diagnosticate cu CE. Pentru a defini SMet în cadrul populației studiate, se vor utiliza criteriile de diagnostic stabilite, cum ar fi criteriile NCEP ATP III. Gradul de invazie va fi determinat pe baza criteriilor patologice stabilite utilizate pentru stadializarea FIGO a CE. Acest obiectiv va implica utilizarea unor metode statistice solide pentru a evalua existența și puterea unei asocieri semnificative dpdv statistic între SMet și gradul de invazie.
2. Pornind de la constatările inițiale ale analizei corelațiilor, această cercetare poate aprofunda pentru a explora potențialele mecanisme biologice care ar putea lega diverse componente ale SMet de comportamentul agresiv al CE.

3. Scopul final poate fi dezvoltarea unui model de stratificare a riscului care să includă statutul SMet. Acest model ar putea servi drept un instrument valoros pentru îmbunătățirea gestionării pacienților în cadrul sistemului de sănătate. Prin identificarea femeilor care prezintă un risc mai mare de a dezvolta CE agresiv pe baza statutului SMet, acest model ar putea facilita o intervenție mai timpurie și ar putea îmbunătăți rezultatele pacienților. Fezabilitatea atingerii acestui obiectiv va depinde de robustețea corelației observate între SMet și profunzimea invaziei. O corelație puternică ar oferi o bază solidă pentru dezvoltarea unui model de stratificare a riscului util din punct de vedere clinic. Acest model ar putea fi deosebit de valoros în contextul sistemului de sănătate din România, unde atât SMet, cât și CE reprezintă preocupări crescânde de sănătate publică.

3.2. Ipotezele de lucru ale cercetării

Această teză de doctorat se axează pe o ipoteză centrală care sondează potențiala asociere dintre SMet și agresivitatea CE. Avem ipoteza că pacientele diagnosticate cu CE care prezintă și SMet au mai multe șanse de a prezenta un grad mai mare de invazie în comparație cu cele fără SMet. În termeni rudimentari, această cercetare își propune să investigheze dacă femeile cu SMet au o probabilitate mai mare de a avea o formă mai agresivă de CE caracterizată printr-o infiltrație miometrială mai profundă.

Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării

4.1. Tipul studiului

Acest studiu utilizează o abordare retrospectivă, descriptivă, analitic-observațională (de tip caz-control) pentru a investiga leziunile endometriale.

4.2. Populația de studiu

Prezentul studiu a inclus o cohortă formată din 670 de paciente, divizate în două grupuri distincte:

- Grupul 1 (n=192): Paciente diagnosticate cu CE, confirmate histopatologic.
- Grupul 2 (n=478): Paciente diagnosticate cu HE, confirmate histopatologic.

Datele pacienților au fost culese din fișele de internare obținute din arhivele externă și internă a SUU Elias. Dosarele electronice de sănătate anonimizate au servit drept sursă de date. Datele cuprind o perioadă cuprinzătoare de opt ani, care se întinde de la 1 ianuarie 2015 până la 31 decembrie 2022. În vederea realizării studiului nostru, s-a procedat la colectarea și

centralizarea datelor relevante într-un tabel Microsoft Excel. Acest instrument informatic a servit ca bază de date, asigurând o organizare eficientă și o gestionare facilă a informațiilor.

Variabilele comune pentru cele două loturi de paciente incluse în prezentul studiu sunt reprezentate de: vârsta, etnia, nivelul de educație, starea civilă, numărul avorturilor, paritatea și tipul nașterii, vârsta și momentul (preoperator sau postoperator) instalării menopauzei, consumul de tutun și numărul de pachete-an, istoricul personal de administrare a COC, factorii metabolici (HTA, DZ, TG, HDL-C, IMC), factorii serologici (hemoleucograma completă, fibrinogen și PCR). Menționez că, din lipsa variabilei circumferința abdominală, am utilizat variabila IMC. De asemenea, am utilizat buletinele de analiză histopatologică (HP), grupându-le pe acest considerent în cele două loturi (CE și HE).

Variabilele incluse strict pentru lotul de CE: stadiul și gradul tumoral, implicarea stromei cervicale, implicarea parametrială, implicarea anexială, ISLV, IGL, metastazarea la distanță. Pentru o stadializare completă a acestor cazuri menționez că am urmărit și informații din sfera anatomo-patologică și imagistică, și anume imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată).

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- ~ diagnosticul histopatologic de CE sau HE, confirmat prin biopsie endometrială sau piesă operatorie.
- ~ femei cu vârsta mai mare de 18 ani.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

- ~ femei cu vârsta mai mică de 18 ani;
- ~ paciente ale căror CE nu erau cancere primare;
- ~ prezența altor afecțiuni ginecologice maligne concomitente sau a afecțiunilor medicale generale severe (boli cardiovasculare severe, boli neoplazice, etc.).

Confidențialitate și etică: Acest studiu a fost aprobat de către Comitetul de evaluare instituțională al SUU Elias, București, România (număr de aprobare: 7172/26.08.2022). Pentru a asigura confidențialitatea participanților, toate datele au fost anonimizate înainte de analiză.

Metode statistice: Acest studiu a utilizat pentru analizele statistice pachetul statistic pentru științe sociale (SPSS) (SPSS), versiunea 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA) și XLSTAT (versiunea 2023.3.1.1416). Înainte de analiză, datele au fost evaluate în ceea ce privește normalitatea cu ajutorul testelor statistice adecvate. Variabilele continue normal

distribuite au fost prezentate ca medie \pm deviație standard (SD). Variabilele categorice au fost rezumate ca frecvență (n) și procent (%).

Capitolul 5. Analiza descriptivă a loturilor incluse în studiu

5.1. Introducere

Studiul nostru explorează o ipoteză cheie legată de caracteristicile clinice și demografice comparative ale loturilor de paciente cu CE și HE. Noi presupunem că există o corelație între caracteristicile clinice și demografice ale pacientei cu un risc sporit de apariție a CE. Această ipoteză se aliniază cu cercetările stabilite care sugerează că acești factori contribuie la o încărcătură hormonală crescută, influențând potențial creșterea celulelor endometriale și putând determina malignizarea acestora.

Acest studiu își propune să caracterizeze leziunile endometriale ale femeilor spitalizate în SUU Elias, București, România. Prin identificarea domeniilor de îmbunătățire a îngrijirii pacientelor, sperăm să îmbunătățim, în cele din urmă, rezultatele sănătății reproductive a femeilor.

Obiectivele specifice:

- Identificarea grupelor de vârstă celor mai susceptibile pentru patologiile endometriale specifice.
- Caracterizarea factorilor socio-demografici și economici asociați cu leziunile endometriale.
- Investigarea potențialelor asocieri între patologia endometrială și istoricul medical personal.
- Clasificarea leziunilor pe baza prezentării clinice și a anatomiei patologice.
- Evaluarea distribuției leziunilor endometriale maligne și benigne.
- Analizarea frecvenței leziunilor maligne endometriale în funcție de stadiul și gradul histologic.

5.2. Material și metodă – vezi metodologia generală de cercetare

5.3. Rezultate

Caracteristicile de bază: Pacientele diagnosticate cu CE au avut menarhă la o vârstă semnificativ mai mică (medie: $11,11 \pm 1,10$ ani) în comparație cu omologii lor din grupul HE (medie: $13,77 \pm 1,12$ ani). Nu au fost observate disparități semnificative între grupuri în ceea ce privește paritatea (medie de 1,52 copii la CE vs. 1,62 copii la HE) sau vârsta medie a me-

nopauzei (48,71 ani la CE vs. 48,37 ani la HE). Cu toate acestea, o diferență notabilă a apărut atunci când s-a examinat utilizarea CO. Prevalența utilizării CO a fost în mod demonstrabil mai mare în grupul CE (37,5%) comparativ cu grupul HE (25,5%). Pacientele cu CE au prezentat un IMC mediu semnificativ mai mare ($36,58 \pm 5,598$) în comparație cu grupul HE ($29,945 \pm 5,315$).

Caracteristicile lotului de CE:

Distribuția histologică: Examinarea HP a specimenelor de CE a evidențiat o predominanță a CEE, reprezentând 85,43% din cazuri. Această constatare se aliniaza cu datele stabilite, evidențind CEE ca fiind cel mai frecvent și în general favorabil subtip histologic în cadrul CE. Au fost identificate subtipuri histologice mai puțin frecvente, inclusiv carcinoame mixte (4,69 %), carcinoame seroase (4,17 %), carcinoame cu celule clare (3,65 %), carcinoame mucinoase (2,08 %) și carcinosarcoame (1,56 %). În special, carcinoamele seroase și carcinosarcoamele sunt asociate, de obicei, cu o evoluție clinică mai agresivă.

Stadializarea FIGO: Sistemul de stadializare al FIGO a fost utilizat pentru a clasifica stadiul bolii pacientelor cu CE, oferindu-ne informații valoroase de prognostic în ceea ce privește rezultatele pacientelor. Este important de remarcat faptul că majoritatea pacientelor (71,87%) au prezentat o boală în stadiu incipient (stadiul I). Această constatare sugerează un prognostic potențial favorabil, deoarece CE în stadiu incipient este, în general, asociată cu rezultate mai bune ale tratamentului. O proporție semnificativă de paciente (18,22%) au fost diagnosticate cu boală în stadiul III, ceea ce indică un stadiu mai avansat care necesită strategii de tratament mai agresive. Stadiile 0, II și IV au fost observate la o proporție mai mică de paciente (2,60%, 6,25% și, respectiv, 1,04%).

Invazia ganglionilor limfatici: Evaluarea afectării ganglionilor limfatici este crucială pentru a ghida managementul chirurgical și pentru a adapta planurile de tratament pentru pacientele cu CE. În majoritatea cazurilor (88,54%) nu a fost prezentă IGL.

5.4. Concluzii

Acest studiu a identificat o serie de diferențe semnificative statistic între pacientele cu CE și cele cu HE. Aceste constatări sugerează că există o serie de factori care pot crește riscul de a dezvolta una dintre aceste două afecțiuni. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma aceste constatări și pentru a elucida mecanismele subiacente prin care acești factori de risc pot contribui la dezvoltarea CE și HE.

Capitolul 6. Rolul factorilor metabolici în diagnosticul cancerului de endometru

6.1. Introducere

Ipoteza de lucru care a demarat prezentul studiu a pornit de la existența unei asocieri semnificative statistic între profilul lipidic, factorii metabolici și riscul de a dezvolta CE, cu implicații semnificative pentru diagnosticul precoce, prevenția și personalizarea tratamentului.

În ceea ce privește obiectivele specifice, am urmărit trei aspecte importante, și anume:

1. Evaluarea detaliată a profilului lipidic prin compararea nivelurilor colesterolului total, trigliceridelor (TG), HDL-C și LDL-C la pacientele cu CE și HE; analiza subgrupurilor de paciente cu caracteristici specifice, cum ar fi vârsta, IMC, statusul menopauzal, pentru a identifica eventualele variații ale asocierii dintre profilul lipidic și riscul de CE; explorarea potențialului indicelui trigliceride-glicemie (TyG) și a raportului TG/HDL-C ca biomarkeri suplimentari pentru riscul de CE, având în vedere implicarea lor în ateroscleroză și inflamație, factori asociați cu procesul de neoplazie.
2. Evaluare cuprinzătoare a factorilor metabolici prin măsurarea rezistenței la insulină (RI) printr-o metodă recent instituită, indicele TyG, un biomarker surrogat pentru indicele HOMA-IR; prin evaluarea nivelurilor glicemiei à jeun pentru a identifica eventualele anomalii ale metabolismului glucidic.
3. Identificarea biomarkerilor lipidici și metabolici pentru diagnosticul precoce prin evaluarea performanței diagnostice a biomarkerilor individuali; prin dezvoltarea de paneluri de biomarkeri care asociază mai mulți markeri lipidici și metabolici pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului precoce al CE.

6.2. Material și metodă

Design-ul studiului

Am efectuat un studiu unicentric, retrospectiv, descriptiv, analitic pentru a evalua asocierea potențială dintre factorii metabolici în care se încadrează hiperglicemia, anomaliile profilului lipidic precum și prezența factorilor de risc modificabili și dezvoltarea CE.

Populația de studiu

Pentru acest studiu au fost create două cohorte distincte. Prima cohortă a cuprins 192 femei cu vârsta de peste 18 ani, cu rezultat HP de CE. A doua cohortă a inclus 198 femei cu

vârsta de peste 18 ani diagnosticate HP cu HE în aceeași perioadă de timp ca și cohorta de CE.

Colectarea datelor clinice și paraclinice

În urma unor protocoale meticolos standardizate, datele anonime au fost extrase din dosarele medicale electronice. Variabilele extrase au cuprins un spectru larg de informații despre pacienți, clasificate după cum urmează:

- Caracteristici demografice, clinice și histopatologice: vezi Metodologia generală a cercetării.
- Markerii biochimici:
 - Glicemia a jeun și HbA1c;
 - Profilul lipidic complet cuprinzând CT, TG, HDL-C și LDL-C;
 - Indicele trigliceride-glicemie (TyG) și raportul trigliceride-HDL-C.

Probele de sânge au fost recoltate de la toate pacientele în stare de post alimentar într-o fereastră preoperatorie de 24-48 de ore. În plus, au fost aplicate cu rigurozitate definiții și puncte cut-off stabilite pentru toți markerii biochimici analizați, pentru a asigura o comparabilitate optimă a datelor în cadrul populației studiate.

Calculul indicelui TyG a utilizat formula stabilită, definită ca logaritmul natural (Ln) al [nivelului trigliceridelor la jeun (mg/dL) x glucozei plasmatice la jeun (mg/dL)] împărțit la 2, pentru claritate și coerență cu literatura de specialitate existentă. Raportul TG/HDL-c reprezintă pur și simplu raportul dintre trigliceride (mg/dL) și lipoproteinele cu densitate mare (mg/dL).

Analiza statistică

În cadrul grupului CE, în special, s-a efectuat o analiză a curbei caracteristicilor de funcționare a receptorului (ROC) pentru a evalua eficacitatea diagnosticului indicelui TyG și a raportului TG/HDL-c. Analiza ROC evaluează capacitatea unui biomarker de a face diferența între două grupuri (în acest caz, grade diferite de invazie miometrială). Analiza generează o curbă ROC, iar aria de sub curbă (AUC) servește drept măsură cantitativă a puterii de discriminare a biomarkerilor.

6.3. Rezultate

Această analiză retrospectivă a investigat caracteristicile de bază ale unei cohorte cuprinzând 390 de pacienți. S-a observat o diferență semnificativă dpdv statistic în ceea ce privește vârsta medie la momentul diagnosticării între cele două loturi (62,42 ani ± 10,62 pentru CE vs 59,16 ani ± 10,74 pentru HE, p=0,003). Această constatare sugerează o potențială

asociere între înaintarea în vârstă și o susceptibilitate crescută de a dezvolta CE. Femeile cu CE au prezentat o menarha timpurie (11,11 ani \pm 1,10) comparativ cu grupul HE (13,74 ani \pm 1,20) ($p < 0,0001$).

Paritatea a fost semnificativ diferită între grupuri. Numărul mediu de nașteri a fost mai mic în grupul CE (1,52) în comparație cu grupul HE (1,85), cu o diferență semnificativă dpdv statistic. În mod similar, numărul mediu de avorturi a prezentat o diferență semnificativă (2,05 în CE față de 2,87 în HE). Vârsta medie la menopauză nu a prezentat o diferență semnificativă dpdv statistic între cele două grupuri (48,71 ani la CE vs. 49,14 ani la HE). A fost observată o diferență semnificativă în ceea ce privește IMC mediu între grupurile CE și HE ($p < 0,0001$). Femeile cu CE au prezentat un IMC mediu mai mare ($36,58 \pm 5,598$ vs $32,16 \pm 5,98$).

În timp ce nivelurile de glicemie à jeun au fost marginal mai ridicate în grupul CE comparativ cu grupul HE, abaterea standard ridicată observată în cadrul grupului CE sugerează o gamă mai largă de valori individuale. HbA1c, un marker al controlului glicemic pe termen lung, a prezentat, de asemenea, o tendință modestă de creștere în grupul CE (5,90 %) în comparație cu HE (5,43 %).

Pacientele CE au prezentat un nivel ușor ridicat al colesterolului total (222,27 mg/dL) și al LDL-C (141,68 mg/dL) în comparație cu grupul HE (215,15 mg/dL și, respectiv, 140,51 mg/dL). De asemenea, nivelurile de HDL-C au fost semnificativ mai ridicate în grupul HE (50,90 mg/dL) în comparație cu grupul CE (45,47 mg/dL). În schimb, trigliceridele au fost semnificativ crescute în grupul CE (172,67 mg/dL) comparativ cu grupul HE (118,68 mg/dL).

Grupul CE a prezentat un indice TyG mediu considerabil mai mare în comparație cu grupul de control (diferență medie 0,48, IC 95% 0,39-0,57, $p < 0,0001$). În mod similar, raportul TG/HDL-c a prezentat o diferență semnificativă dpdv statistic (diferență medie de 1,56, $p < 0,0001$) între grupuri (a se vedea figura 6.1 pentru date detaliate). IC 95% (1,27-1,86) subliniază un raport TG/HDL-c mediu potențial ridicat în grupul CE în comparație cu grupul HE.

Am investigat în continuare utilitatea potențială a acestor markeri recent introduși (indicele TyG și raportul TG/HDL-c) în stratificarea profunzimii invaziei miometriale în cadrul coortei CE. Analiza curbei ROC a fost utilizată pentru a evalua capacitatea indicelui TyG de a discrimina între tumorile care prezintă o invazie miometrială mai mică de 50 % și cele cu o invazie de 50 % sau mai mare. Aria de sub curbă (AUC) rezultată de 0,586 semnifică o capacitate de discriminare slabă spre moderată. În mod similar, analiza curbei ROC a raportului

TG/HDL-c a dat o AUC de 0,603, sugerând o capacitate de discriminare marginal îmbunătățită în comparație cu indicele TyG. Cu toate acestea, această valoare indică în continuare o performanță slabă spre moderată în diferențierea între cele două categorii de adâncime a invaziei.

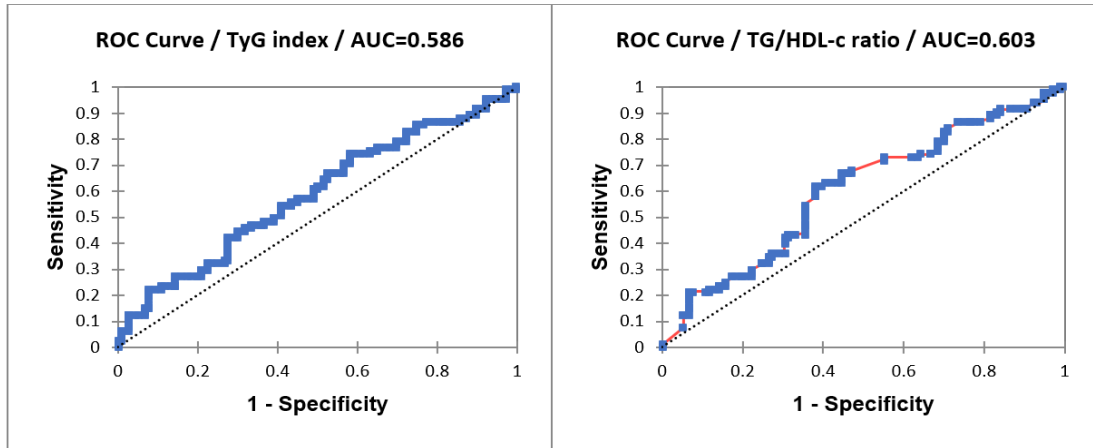


Figura 6.1. Analiza curbei ROC pentru indicele TyG și raportul TG/HDL-C în grupul EC și asocierea cu invazia miometrială

6.5. Concluzii

Acest studiu contribuie la corpul tot mai mare de dovezi care explorează interacțiunea complexă dintre sănătatea metabolică și patologiiile ginecologice. Analiza noastră a evidențiat profiluri metabolice distincte între pacientele diagnosticate cu CE și HE. Grupul CE a prezentat o tendință spre un profil metabolic mai puțin favorabil, caracterizat prin creșteri semnificative dpdv statistic ale nivelurilor serice de TG și HbA1c, împreună cu un IMC mediu mai ridicat. În plus, grupul de CE a prezentat o scădere notabilă a concentrațiilor de HDL-C.

Aceste observații sugerează o potențială asociere între dereglarea metabolică și anomaliiile lipidice cu dezvoltarea CE. În timp ce indicele TyG și raportul TG/HDL-c nu au demonstrat o putere de discriminare robustă pentru evaluarea invazivității leziunilor miometriale în acest studiu, explorarea markerilor metabolici alternativi rămâne o cale importantă pentru viitoarele eforturi de cercetare.

Capitolul 7. Rolul factorilor serologici în diagnosticul cancerului de endometru

7.1 Introducere

CE apare ca urmare a unei interacțiuni complexe între predispozițiile genetice, fluctuațiile hormonale și expunerile de mediu. Acest „dans” complicat între diverși factori modelează evoluția bolii, ceea ce face ca diagnosticarea și planificarea tratamentului să fie o provocare cu multiple fațete.

Rezultatul clinic al pacientelor cu CE depinde în mod critic de factorii de risc stabiliți. Sistemul de stadializare FIGO, care încorporează factori precum adâncimea invaziei miometriale și implicarea ganglionilor limfatici, joacă un rol crucial în determinarea prognosticului. În plus, alți factori, cum ar fi gradul histologic, caracterul complet al rezecției tumorale și nivelul seric al CA-125, influențează, de asemenea, evoluția pacienților [21].

În ultimii ani, s-a pus din ce în ce mai mult accentul pe utilitatea potențială a parametrilor serologici ca biomarkeri pentru CE. Aceste teste de sânge ușor de obținut oferă o abordare neinvazivă pentru a îmbunătăți potențial mai multe aspecte ale gestionării CE. Acest interes sporit provine din capacitatea parametrilor serologici de a furniza informații valoroase cu privire la starea generală de sănătate a unui individ. În plus, acești markeri pot reflecta potențial procesele patologice subiacente asociate cu dezvoltarea CE [22–24].

O legătură de cauzalitate între inflamație și cancer a fost emisă pentru prima dată în 1863 de Virchow, care a observat prezența leucocitelor în țesuturile neoplazice [25]. Dincolo de markerii tradiționali, cum ar fi granulocitele și trombocitele, cercetările recente au explorat utilitatea unor noi biomarkeri inflamatori în diagnosticul și prognosticul CE. Acești markeri emergenți, cum ar fi raportul neutrofile/limfocite (NLR), raportul trombocite/limfocite (PLR) și raportul monocite/limfocite (MLR), sunt promițători pentru îmbunătățirea înțelegerii CE și, eventual, pentru rafinarea strategiilor de gestionare clinică.

NLR a apărut ca un potențial factor independent de prognostic în diverse tumori maligne, inclusiv în cazul CE. Studiile sugerează o corelație între nivelurile NLR și rezultatele pacienților, ceea ce justifică investigații suplimentare asupra mecanismelor biologice care stau la baza acestora. În mod similar, PLR a demonstrat o asociere potențială cu factori clinico-patologici, cum ar fi stadiul tumorii, gradul și supraviețuirea generală (SG) la pacientele cu CE [26]. Această constatare evidențiază potențialul PLR ca marker de prognostic pentru CE și sunt necesare cercetări suplimentare pentru a elucidă rolul specific al trombocitelor în progresia CE. Mai mult, MLR preoperator s-a dovedit a fi promițător ca predictor al recidivei bolii la pacientele cu CE endometrioidă în stadiul I [27].

Obiectivul acestui studiu a fost acela de a compara mai mulți markeri sanguini [numărul de hematii, hemoglobina, hematocritul, lărgimea distribuției hematiilor (RDW), numărul de trombocite, volumul plachetar mediu (MPV), PDW, numărul de leucocite, numărul de

granulocite, numărul de limfocite, numărul de monocite, NLR (numărul absolut de neutrofile raportat la numărul absolut de limfocite), PLR (numărul absolut de trombocite raportat la numărul absolut de limfocite), MRL (numărul absolut de monocite raportat la numărul absolut de limfocite), CRP, fibrinogen] la pacientele cu patologie endometrială benignă și malignă

7.2. Material și metodă

Primul grup a inclus 192 de femei cu vârsta de peste 18 ani care au fost diagnosticate cu CE, iar al doilea grup de paciente a inclus 478 femei cu vârsta de peste 18 ani care au fost diagnosticate cu HE.

Am extras următorii markeri hematologici și biochimici:

- Hemoleucograma completă: Acesta include numărul de hematii, nivelul hemoglobinei, hematocritul, RDW, numărul de leucocite, numărul de granulocite, numărul de limfocite, numărul de monocite, numărul de trombocite, MPV și PDW;
- NLR, PLR, MLR;
- Imunologie: PCR, fibrinogen.

7.3. Rezultate

Populația de paciente: Studiul nostru a recrutat un total de 670 de femei, care au fost ulterior împărțite în două grupuri distincte pe baza diagnosticelor lor:

- Grupul de CE: Acest grup a cuprins 192 de paciente cu o vârstă medie de 62,42 ani \pm 10,61 ani.
- Grupul de HE: Acest grup a cuprins 478 de paciente cu o vârstă medie de 53,12 ani \pm 10,76 ani.

Evaluarea indicilor hematiilor, inclusiv numărul de eritrocite, concentrația de hemoglobină, hematocritul și RDW, nu a evidențiat diferențe semnificative între grupurile de CE și HE. În mod similar, analiza diferențială a leucocitelor, cuprinzând numărul de granulocite și monocite, nu a prezentat variații semnificative dpdv statistic între grupuri. Aceste constatări sugerează că parametrii standard ai hematiilor și ai leucocitelor de bază pot să nu fie factori de discriminare în diferențierea între CE și HE.

În mod interesant, o disparitate cheie a apărut atunci când s-a analizat numărul de limfocite și trombocite. Grupul CE a prezentat un număr mediu de limfocite semnificativ mai mic în comparație cu grupul HE. Această observație ar putea indica o potențială suprimare a sistemului imunitar la pacientele cu cancer, justificând investigații suplimentare asupra me-

canismelor imunologice care stau la baza asociate cu dezvoltarea CE. În schimb, grupul CE a avut un număr mediu de trombocite semnificativ mai mare în comparație cu grupul HE.

Volumul plachetar mediu (MPV) a fost, de asemenea, semnificativ ridicat în grupul CE în comparație cu grupul HE. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește lățimea de distribuție a trombocitelor (PDW), o măsură a variabilității dimensiunii trombocitelor, între grupuri. Acest lucru sugerează un rol potențial pentru o activare plachetară crescută, mai degrabă decât o producție plachetară modificată, în contextul CE. În plus, nivelurile de PCR și nivelurile de fibrinogen au fost ambele semnificativ mai mari în grupul CE în comparație cu grupul HE. În plus, analiza a evidențiat niveluri semnificativ ridicate ale rapoartelor NLR, ale PLR și ale MLR în grupul CE. Aceste rapoarte, derivate din numărarea celulelor sanguine ușor de obținut, oferă informații despre starea inflamatorie a organismului. Creșterea colectivă a acestor markeri inflamatori în grupul CE sugerează cu tărie o stare de inflamație sistemică de grad scăzut, potențial asociată cu patogeneza sau progresia CE.

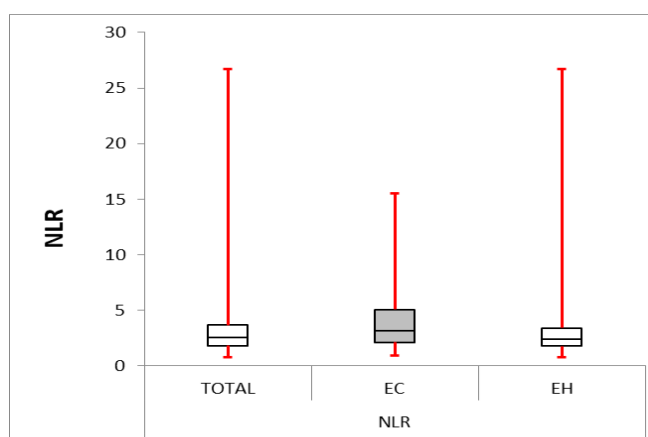


Figura 7.1. Raportul neutrofile-limfocite: se observă un box plot care compară NLR între grupurile CE și HE. NLR median a fost semnificativ mai mare în grupul CE (4,191) în comparație cu grupul HE (2,396, valoare $p=0,004$). Intervalul interquartilelor (IQR) pentru grupul CE (2,128-5,063) a fost mai mare decât cel al grupului HE (1,786-3,421), sugerând o variabilitate mai mare a NLR în cadrul grupului CE.

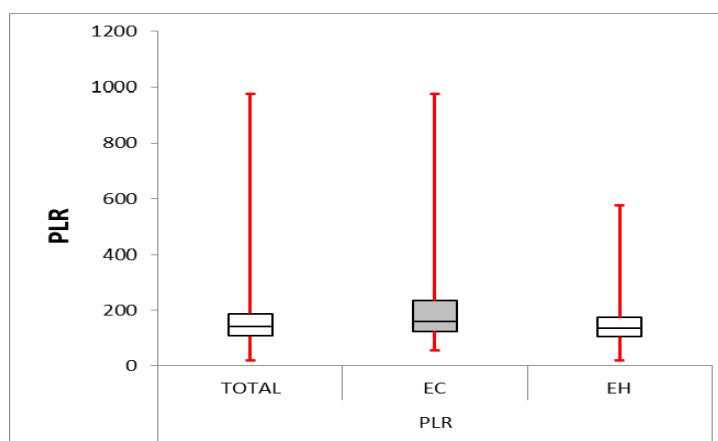


Figura 7.2. Raportul trombocite-limfocite: prezintă o diagramă box plot care compară PLR între grupurile CE și HE. PLR median a fost semnificativ mai mare în grupul CE (161,204) în comparație cu celălalt grup (136,878, valoare $p < 0,0001$). IQR pentru grupul CE (123,986-234,329) a fost mai semnificativ decât pentru grupul HE (105,089-174,808), sugerând o variabilitate mai mare a PLR în cadrul grupului CE.

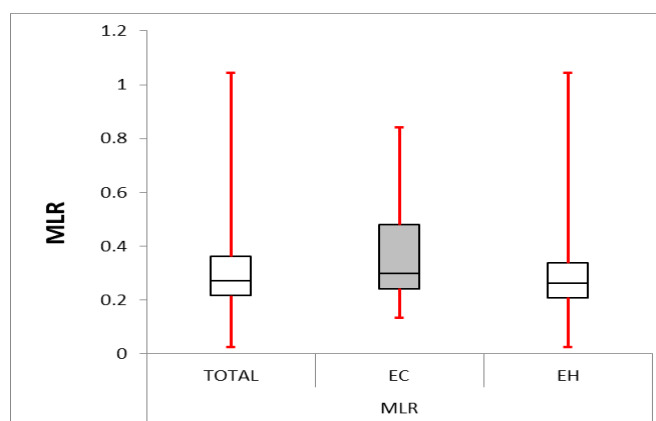


Figura 7.3. Raportul monocite-limfocite: prezintă un box plot care compară MLR între grupurile CE și HE. MLR median a fost semnificativ mai mare în grupul CE (0,298) în comparație cu celălalt grup (0,262, valoare $p < 0,0001$). IQR pentru grupul CE (0,243-0,480) a fost mai mare decât în cazul grupului de control (0,208-0,337), sugerând o variabilitate mai mare a MLR în cadrul grupului CE.

Figura 7.4 rezumă performanța de diagnosticare a diferiților markeri în diferențierea între două grupuri (grupul CE fiind notat ca grup pozitiv, respectiv grupul HE fiind notat ca grup negativ). Se observă că PCR este cel mai puternic predictor, cu o arie sub curbă (AUC) de 0,961 (p -valoare $< 0,000$). Limfocitele par a fi cel mai slab predictor, cu o AUC de 0,377.

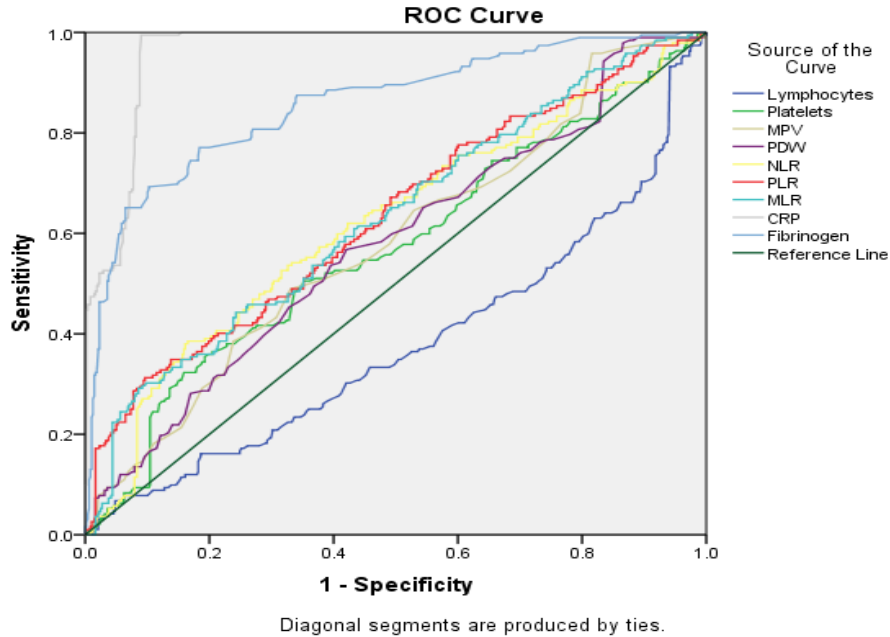


Figura 7.4. Curba ROC pentru markerii semnificativi dpdv statistic

7.4. Concluzii

Acest studiu relevă diferențe semnificative în ceea ce privește biomarkerii serologici ușor de obținut între pacientele diagnosticate cu CE și cele cu HE. Acești biomarkeri ușor de obținut, care cuprind numărul de limfocite și trombocite, MPV, NLR, PLR, MLR, CRP și nivelurile de fibrinogen, sugerează potențiale modificări atât ale sistemului imunitar, cât și ale proceselor hemostatice (procese implicate în coagularea sângelui) la pacientele cu CE.

Accesibilitatea acestor biomarkeri prin intermediul testelor de sânge de rutină prezintă un avantaj distinct. Spre deosebire de unele instrumente de diagnosticare, aceștia sunt accesibili din punct de vedere financiar pentru sistemele de sănătate la nivel global, un factor crucial având în vedere prevalența CE la nivel mondial. În timp ce markerii individuali, cum ar fi NLR și PLR, pot prezenta o capacitate moderată de a distinge CE pe cont propriu, adevăratul lor potențial constă în dezvoltarea unui panel de biomarkerii multipli. Integrarea acestui panel cu date clinice stabilite, cum ar fi istoricul pacientului și rezultatele imagistice, este foarte promițătoare pentru îmbunătățirea acurateții diagnosticului CE.

8. Concluzii și contribuții personale

Prezenta lucrare doctorală, intitulată „Corelația invaziei miometriale în cancerul de endometru la pacientele cu sindrom metabolic”, își propune să evidențieze implicarea sindromului metabolic, cu precădere rolul unui IMC ridicat, în etiologia celei mai prevalente

neoplazii ginecologice. Factorii de risc asociați SMet pot fi identificați încă din perioada copilăriei, expunerea prelungită la aceștia favorizând apariția anomaliilor endometriale. Obiectivele stabilite inițial au fost atinse cu succes. Rezultatele cercetărilor efectuate în cadrul acestei teze, publicate în reviste de specialitate cu un factor de impact cumulat de 8,8, constituie o contribuție semnificativă la baza de cunoștințe a comunității academice internaționale cu privire la asocierea dintre CE și SMet.

Acest studiu aprofundat investighează relația dintre statusul metabolic și patologiile ginecologice, concentrându-se pe diferențierea CE de HE. Rezultatele evidențiază profiluri metabolice și lipidice distincte la pacientele cu CE, oferind informații valoroase pentru diagnosticul precoce și stratificarea riscului. De asemenea, se identifică biomarkeri serologici promițători care pot facilita diferențierea non-invazivă a CE.

Astfel, **concluziile** tezei de doctorat sunt următoarele:

1. Am evaluat caracteristicile demografice, epidemiologice ale celor două loturi investigate și am constatat următoarele:
 - a. Grupul de CE a prezentat o vârstă medie mai avansată la momentul diagnosticului ($62,42 \pm 10,61$ ani vs $53,12 \pm 10,79$ ani).
 - b. Menarha a prezentat o vârstă medie mai mică în grupul de CE ($11,11 \pm 1,1$ ani vs $13,77 \pm 1,12$ ani).
 - c. Paritatea ($11,11 \pm 1,1$ vs $13,77 \pm 1,12$) și numărul avorturilor ($2,05 \pm 2,6$ ani vs $2,44 \pm 2,96$ ani) au fost mai slab reprezentate în grupul de CE.
 - d. Vârsta instalării menopauzei a fost nesemnificativ mai avansată în grupul de CE ($48,71 \pm 5,13$ ani vs $48,37 \pm 4,89$ ani).
 - e. Pacientele din grupul de HE au fost mai predispuse să nu fi utilizat niciodată CO (37,5 % au utilizat CO din cele cu CE vs 11,62% din cele cu HE).
 - f. Pacientele din grupul de CE au fost mai predispuse să nu fi fumat niciodată (68,2 % nefumătoare cu CE vs 30,3% nefumătoare cu HE).
 - g. De asemenea, am observat procent semnificativ mai mare de metroragii/ menoragii în ambele grupuri comparative cu absența acestor simptome (89,6% din pacientele cu CE și HE).
 - h. Femeile diagnosticate cu CE au avut tranziția către menopauză preoperator într-un procent semnificativ mai mare (85,2% vs 48,6%).

2. Am evaluat profilul metabolic în rândul pacientelor cu CE și am observat următoarele:
 - a. Pacientele cu CE prezintă niveluri serice semnificativ mai ridicate de TG ($172,67 \pm 58,30$ vs $118,68 \pm 38,40$).
 - b. Concentrațiile de HDL-C sunt semnificativ mai scăzute la pacientele cu CE (o scădere medie cu $-5,42$ mg/dL).
 - c. Noii biomarkerii evaluați, TyG index și raportul TG/HDL-c, au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri ($9,175 \pm 0,48$ vs $8,693 \pm 0,39$, respectiv $4,01 \pm 1,79$ vs $2,44 \pm 1,04$).
 - d. TyG index și raportul TG/HDL-c au fost interogați pentru a obține gradul de impact asupra invaziei miometriale. Aceștia au asociat putere discriminatorie moderată (AUC = 0,586, respectiv AUC = 0,603).
 - e. Pacientele cu CE prezintă niveluri serice semnificativ mai ridicate de HbA1c (o valoare medie cu 0,47% mai mare) comparativ cu grupul HE.
 - f. IMC-ul mediu este semnificativ mai mare la pacientele cu CE (o diferență medie de $4,43$ kg/m²).
3. Am evaluat asocierile și utilitatea biomarkerilor serologici în grupul de CE, subliniind următoarele:
 - a. Se observă diferențe semnificative în biomarkerii serologici ușor de obținut (numărul absolut de limfocite și trombocite, MPV, NLR, PLR, MLR, PCR și niveluri de fibrinogen) între pacientele cu CE și cele cu HE.
 - b. Astfel, numărul de limfocite este semnificativ mai scăzut la pacientele cu CE ($1,86 \pm 0,72$ vs $2,12 \pm 0,79$), în timp ce trombocitele și MPV sunt semnificativ crescute ($304,4 \pm 84,24$ vs $284,42 \pm 78,65$, respectiv $10,82 \pm 1,02$ vs $10,53 \pm 0,98$).
 - c. NLR prezintă o creștere semnificativă la pacientele cu CE ($3,52 \pm 1,97$ vs $2,96 \pm 2,35$).
 - d. PLR prezintă o creștere semnificativă la pacientele cu CE ($189,90 \pm 102,25$ vs $147,68 \pm 63,66$).
 - e. MLR prezintă o creștere semnificativă la pacientele cu CE ($0,36 \pm 0,16$ vs $0,29 \pm 0,13$).

- f. Nivelurile de PCR și fibrinogen sunt, de asemenea, semnificativ mai ridicate la pacientele cu CE ($31,91 \pm 38,78$ vs $1,13 \pm 4,87$, respectiv $429,08 \pm 86,78$ vs $315,01 \pm 65,57$).

Contribuții personale:

1. Prezentul studiu a implicat o analiză comparativă detaliată a două grupuri de paciente: paciente diagnosticate cu CE și paciente diagnosticate cu HE. Obiectivul principal al acestei analize a fost identificarea diferențelor semnificative dintre cele două patologii, având în vedere potențialul de evoluție progresivă de la HE la CE.
2. Am analizat aprofundată profilurile metabolice și lipidice la pacientele cu CE și HE. Acest lucru a permis identificarea unor asocieri semnificative între dereglarea metabolică și anomaliile lipidice, contribuind semnificativ la elucidarea factorilor de risc implicați în etiologia CE. Rezultatele obținute oferă o perspectivă valoroasă asupra mecanismelor subiacente dezvoltării CE și pot contribui la optimizarea strategiilor de prevenție și screening.
3. Am investigat biomarkerii serologici și am evidențiat potențialul semnificativ al acestora ca instrumente promițătoare pentru diagnosticul precoce al CE. Identificarea și validarea ulterioară a acestor biomarkeri pot duce la îmbunătățirea semnificativă a acurateței diagnosticului și a eficienței strategiilor de management clinic al pacientelor cu CE.
4. Am formulat direcții viitoare de cercetare cu scopul validării constatărilor obținute și dezvoltării unor strategii eficiente de diagnostic și tratament personalizat pentru CE. Implementarea cu succes a acestor direcții va contribui semnificativ la îmbunătățirea prognosticului pacientelor și la optimizarea rezultatelor terapeutice în contextul CE.

Direcții viitoare de cercetare:

1. Validarea studiului prin cohorte mai mari pentru a confirma asocierile observate dintre markerii metabolici, biomarkeri serologici și riscul de CE.
2. Evaluarea rolului factorilor alimentari și al activităților zilnice în prognosticul CE utilizând date colectate prospectiv poate compensa potențialul bias.
3. Elucidarea mecanismelor biologice specifice care stau la baza modificărilor metabolice și a biomarkerilor serologici la pacientele cu CE, oferind o înțelegere mai profundă a patogenzei bolii.

4. Dezvoltarea unui panel de biomarkeri multipli care integrează biomarkerii serologici identificați cu date clinice stabilite pentru a îmbunătăți semnificativ acuratețea diagnosticului CE.
5. Implementarea și evaluarea eficacității unor intervenții specifice care vizează modificarea factorilor de risc metabolic la pacientele cu CE - incluzând pierderea ponderală, controlul dislipidemie și controlul glicemic - pentru a determina impactul lor asupra prognosticului bolii.
6. Standardizarea criteriilor de diagnostic pentru SMet, o condiție metabolică caracterizată de obezitate abdominală, hipertrigliceridemie, HDL-C scăzut, hipertensiune arterială și RI, care a fost asociată cu un risc crescut de CE.

Această lucrare de cercetare oferă o perspectivă crucială asupra interacțiunii complexe dintre statusul metabolic, biomarkerii serologici și riscul de apariție al CE. Abordarea direcțiilor viitoare de cercetare propuse va facilita o înțelegere mai profundă a acestei maladii, deschizând calea către strategii eficiente de diagnostic precoce, stratificare a riscului și intervenție personalizată. Implementarea acestor strategii va contribui semnificativ la îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacienților cu CE.

9. Bibliografie selectivă

1. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, Ditri AM, Smith JR, Ghaem-Maghami S. Endometrial cancer. *BMJ*. 2011;343(jul06 2):d3954-d3954. doi:10.1136/bmj.d3954
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
3. Uharček P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(5):776-783. doi:10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x
4. Rios-Doria E, Abu-Rustum N, Glaser G, et al. What matters most in FIGO IIIA endometrial cancer: Involvement of serosa, adnexa, or both? (542). *Gynecol Oncol*. 2022;166:S265-S266. doi:10.1016/S0090-8258(22)01763-2
5. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95(S1). doi:10.1016/S0020-7292(06)60031-3
6. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer*. 2007;97(5):605-611. doi:10.1038/sj.bjc.6603898
7. Pérez-Martín AR, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Bosn J Basic Med Sci*. Published online February 27, 2022. doi:10.17305/bjbms.2021.6963
8. Kiesel L, Eichbaum C, Baumeier A, Eichbaum M. Obesity Epidemic—The Underestimated Risk of Endometrial Cancer. *Cancers*. 2020;12(12):3860. doi:10.3390/cancers12123860
9. Machairiotis N, Pantelis AG, Potiris A, et al. The Effectiveness of Metabolic Bariatric Surgery in Preventing Gynecologic Cancer - from Pathophysiology to Clinical Outcomes. *J Cancer*. 2024;15(4):1077-1092. doi:10.7150/jca.91471
10. Henry BA, Clarke IJ. Adipose Tissue Hormones and the Regulation of Food Intake. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):842-849. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.1730.x
11. Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S, et al. Hormonal, Metabolic, and Inflammatory Profiles and Endometrial Cancer Risk Within the EPIC Cohort—A Factor Analysis. *Am J Epidemiol*. 2013;177(8):787-799. doi:10.1093/aje/kws309

12. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue. *Future Lipidol.* 2008;3(5):545-556. doi:10.2217/17460875.3.5.545
13. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes.* 2003;27(S3):S25-S28. doi:10.1038/sj.ijo.0802496
14. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148(2):209-214. doi:10.1016/S0021-9150(99)00463-3
15. Yao Y, Xu XH, Jin L. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. *Front Immunol.* 2019;10:792. doi:10.3389/fimmu.2019.00792
16. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2002;283(3):E413-E422. doi:10.1152/ajpendo.00514.2001
17. Saed L, Varse F, Baradaran HR, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):527. doi:10.1186/s12885-019-5748-4
18. Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer.* 2007;97(7):995-998. doi:10.1038/sj.bjc.6603933
19. Zhang Y, Liu Z, Yu X, et al. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: A large case-control study in China. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):41-46. doi:10.1016/j.ygyno.2009.12.029
20. Li J, Yang H, Zhang L, Zhang S, Dai Y. Metabolic reprogramming and interventions in endometrial carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114526. doi:10.1016/j.biopha.2023.114526
21. Eo WK, Kwon S, Koh SB, et al. The Lymphocyte-Monocyte Ratio Predicts Patient Survival and Aggressiveness of Endometrial Cancer. *J Cancer.* 2016;7(5):538-545. doi:10.7150/jca.14206
22. Cummings M, Merone L, Keeble C, et al. Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer.* 2015;113(2):311-320. doi:10.1038/bjc.2015.200
23. Haruma T, Nakamura K, Nishida T, et al. Pre-treatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is a Predictor of Prognosis in Endometrial Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(1):337-343. Accessed March 12, 2024. <https://ar.iiarjournals.org/content/35/1/337>
24. Xiang Y, Wang, Yang, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* Published online March 2013:211. doi:10.2147/OTT.S41711
25. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet.* 2001;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0
26. Cong R, Kong F, Ma J, Li Q, Wu Q, Ma X. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):464. doi:10.1186/s12885-020-06953-8
27. Ahn JH, Lee SJ, Yoon JH, Park DC, Kim SI. Prognostic value of pretreatment systemic inflammatory markers in patients with stage I endometrial cancer. *Int J Med Sci.* 2022;19(14):1989-1994. doi:10.7150/ijms.78182

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole din cercetarea doctorală publicate în reviste cotate în sistemul ISI

1. **Marin AG**, Filipescu A, Petca A. The Role of Obesity in the Etiology and Carcinogenesis of Endometrial Cancer. *Cureus*. **2024**;16(4). doi:10.7759/cureus.59219 (**Impact factor 1,2**).

Link de acces: <https://www.cureus.com/articles/250164-the-role-of-obesity-in-the-etiology-and-carcinogenesis-of-endometrial-cancer.pdf>

Indexare revistă – PubMed Central, Factor de Impact – 1,2

2. **Marin AG**, Filipescu A, Vlădăreanu R, Petca A. Metabolic Syndrome and Survival Outcomes in Endometrial Cancer. *Cureus*. **2024**;16(5). doi:10.7759/cureus.60324 (**Impact factor 1,2**).

Link de acces: <https://www.cureus.com/articles/252686-metabolic-syndrome-and-survival-outcomes-in-endometrial-cancer.pdf>

Indexare revistă – PubMed Central, Factor de Impact – 1,2

3. **Marin A-G**, Filipescu AG, Petca RC, Vlădăreanu R, Petca A. Clinical Correlations between Serological Markers and Endometrial Cancer. *Cancers*. **2024**; 16(10):1935. <https://doi.org/10.3390/cancers16101935> (**Impact factor 5,2**).

Link de acces: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/10/1935/pdf>

Indexare revistă – PubMed, Factor de Impact – 5,2

4. **Marin AG**, Filipescu A, Vlădăreanu R, et al. The Importance of Metabolic Factors in Endometrial Cancer: Evaluating the Utility of the Triglyceride-to-Glycemia Index and Triglyceride-to-High-Density Lipoprotein Ratio As Biomarkers. *Cureus*. **2024**;16(6). doi:10.7759/cureus.62099 (**Impact factor 1,2**).

Link de acces: <https://www.cureus.com/articles/259225-the-importance-of-metabolic-factors-in-endometrial-cancer-evaluating-the-utility-of-the-triglyceride-to-glycemia-index-and-triglyceride-to-high-density-lipoprotein-ratio-as-biomarkers.pdf>

Indexare revistă – PubMed Central, Factor de Impact – 1,2

Articole publicate în reviste de specialitate:

5. Bosoancă CI, **Marin AG**, Vlădăreanu R. Comparison between CC/GNRH-ant and flare-up GNRH agonist protocols in poor ovarian responders undergoing ICSI – Romanian Journal of Oral Rehabilitation. *Romanian J Oral Rehabil*. **2020**;12(3):303-312. Accessed

May 19, 2024. <https://rjor.ro/comparison-between-cc-gnrh-ant-and-flare-up-gnrh-agonist-protocols-in-poor-ovarian-responders-undergoing-icsi/> (**Impact factor 0,7**).

6. Bosoancă CI, Vlădăreanu S, **Marin AG**, Vlădăreanu R. Complicațiile perinatale și neonatale la pacientele cu răspuns ovarian scăzut în sarcinile obținute prin proceduri de reproducere umană asistată. *Ginecologia.ro*. Published online September 30, **2020**. <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro/complicatiile-perinatale-si-neonatale-la-pacientele-cu-raspuns-ovarian-scazut-in-sarcinile-obtinue-prin-proceduri-de-reproducere-umana-asistata-id-4064-cmsid-65>.
7. Savu (Popescu) SD, **Marin AG**, et al. Human papillomavirus infection and associated risk of preterm birth. *Romanian J Infect Dis*. **2022**;25(2):57-61. doi:10.37897/RJID.2022.2.3.
8. Popescu S, Bănică AM, Vlădăreanu S, **Marin AG**, Vlădăreanu R. Prematuritatea și riscul asociat infecției cu virusul papilomatozei umane. *Ginecologia.ro*. Published online March 24, **2022**. <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro/prematuritatea-si-riscul-asociat-infectiei-cu-virusul-papilomatozei-umane-id-6137-cmsid-65>.

Lucrări prezentate la congrese naționale:

9. **Marin AG**, Bot M, Ichim M, Petca A. Binder type nasomaxillary dysplasia – case report. *Ginecologia.ro*. **2021**;1(31):20. DOI: 10.26416/Gine.31.1.2021.
10. **Marin AG**, Boț M, Ichim M, Petca A. Bidirectional relationship between HPV infection and pregnancy. *Ginecologia.ro*. **2023**;2(40). DOI: 10.26416/Gine.40.2.2023.
11. **Marin AG**, Ichim M, Petrică T, Vlădăreanu. Prezervarea fertilității în carcinomul endometrial. *Ginecologia.ro*. (**2023**)
12. Sandu C, Tudorache D, **Marin AG**, Zamfirescu V, Vlădăreanu R. Rare clinical case of ovarian torsion secondary to assisted human reproduction treatments. Al 2lea Congres Național al Societății Române de Medicină Fetală și Neonatală (**2024**)