

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**FACTORI DE RISC ÎN CANCERUL DE
ENDOMETRU**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT ÎN VEDEREA OBȚINERII
TITLULUI
ȘTIINȚIFIC DE DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE**

DOCTORAND RĂZVAN CIORTEA

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC PROF. DR. NICOLAE COSTIN

2011

CUPRINS

INTRODUCERE	1
CAPITOLUL 1 ETIOPATOGENEZA CANCERULUI DE ENDOMETRU	5
1.1. Relația obezitate – hiperinsulinemie – cancer endometrial	6
CAPITOLUL 2	13
ROLUL IMUNITĂȚII ÎNNĂSCUTE ȘI ADAPTATIVE ÎN CARCINOGENEZĂ	13
2.1. Implicarea citokinelor în răspunsul imun și inflamator	14
2.1.1. Generalități	14
2.1.2. Rolurile citokinelor	15
2.1.3. Implicarea sistemului imun în carcinogeneză	15
CAPITOLUL 3	17
MELATONINA MARKER DE PRONOSTIC ÎN PATOLOGIA ONCOLOGICĂ	17
CAPITOLUL 4	25
RELAȚIA OBEZITATE – INFLAMAȚIE – CANCER DE ENDOMETRU	25
4.1. Generalități	25
4.2. Adiponectina o adipokină cu rol în etiopatogeneza tumorilor asociate cu obezitatea	26
4.2.1. Adiponectina – sinteză, structură, funcții	26
4.2.2. Adiponectina și riscul neoplazic	29
4.2.3. Relația adiponectină – inflamație	32
4.2.4. Relația adiponectină – insulină	35
4.3. Leptina o nouă citokină proinflamatorie care modulează relația obezitate- inflamație - carcinogeneză	38
4.3.1. Leptina – sinteză, structură, funcții	38
4.3.2. Relația leptină - țesut adipos	41
4.3.3. Relația leptină – inflamație	46
4.3.4. Relația leptină – imunitate	48
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	51
CAPITOLUL 5	53
UTILITATEA APRECIERII PRIN ULTRASONOGRAFIE A GRĂSIMII INTRAPERITONEALE ÎN CORELAȚIE CU CANCERUL DE ENDOMETRU	53
5.1. Introducere	53
5.2. Material și metodă	54
5.3. Rezultate	55
5.4. Discuții	60
5.5. Concluzii	62
CAPITOLUL 6	63
GRĂSIMEA INTRAPERITONEALĂ, PRIN INTERMEDIUL INFLAMAȚIEI CRONICE – FACTOR DE RISC PENTRU CANCERUL DE ENDOMETRU	63
6.1. Introducere	63
STUDIUL A	64
6.2. Material și metodă	64

6.3. Rezultate	69
6.4. Concluzii	76
STUDIUL B	76
6.5. Introducere	76
6.6. Material și metodă	
6.7. Rezultate	77
6.8. Discuții	83
6.9. Concluzii	86
CAPITOLUL 7	87
APRECIEREA COMPOZIȚIEI CORPORALE FOLOSIND	
 ABSORȚIOMETRIA DUALĂ CU RAZE X ÎN CORELAȚIE CU CANCERUL DE	87
 ENDOMETRU	
7.1. Introducere	87
7.2. Material și metodă	89
STUDIUL A	89
STUDIUL B	92
7.3. Rezultate	93
STUDIUL A	93
STUDIUL B	98
7.4. Discuții	108
7.5. Concluzii	112
CAPITOLUL 8	113
ACTIVITATEA NOCTURNĂ – FACTOR DE RISC PENTRU CANCERUL DE	113
 ENDOMETRU	
8.1. Introducere	113
8.2. Material și metoda	114
8.3. Rezultate	115
STUDIUL A	116
STUDIUL B	125
8.4. Discuții	125
8.5. Concluzii	127
CAPITOLUL 9	129
DISCUȚII GENERALE	129
CAPITOLUL 10	135
CONCLUZII FINALE ALE STUDIULUI CLINIC	135
CAPITOLUL 11	137
STUDIUL EXPERIMENTAL	137
11.1. Introducere	137
11.2. Material și metodă	137
11.3. EFECTELE METABOLICE ȘI ANTIINFLAMATORII ALE	
MELATONINEI LA FEMELELE DE ȘOBOLAN OVARECTOMIZATE	142
11.3.1. Rezultate	143
11.3.2. Discuții	150

11.3.3. Concluzii	152
11.4. EFECTUL MELATONINEI LA FEMELELE DE ȘOBOLAN OVARECTOMIZATE ASUPRA PROLIFERĂRII ENDOMETRULUI	153
11.4.1. Rezultate	153
11.4.2. Discuții	163
11.4.3. Concluzii	164
Referințe	165
ANEXE	184

Cuvinte cheie: obezitate, inflamație, cancer de endometru.

REZUMAT

Cancerul de endometru ocupă locul șase (4,9%) din totalul cancerelor diagnosticate la populația feminină. Cancerul de corp uterin este cea mai frecventă neoplazie a aparatului genital în țările vest europene și SUA. Acest lucru se datorează și reducerii marcate a incidenței cancerului de col uterin prin creșterea eficienței metodelor de depistare precoce, îmbunătățirea metodelor de diagnostic, dar și prin prelungirea duratei de viață a femeii.

În România, cancerul de endometru, deși este într-o creștere evidentă, se situează pe locul 3 între neoplaziile genito-mamare, după cancerul de col și cancerul de sân, datorită deficiențelor de educație sanitară a femeilor, dar și a deficienței rețelei medicale.

Principalul mecanism prin care hormonii și factorii de creștere influențează cancerul de endometru este efectul de reglare a balanței între proliferarea, diferențierea și apoptoza celulară. Relația între hormonii steroizi endogeni și riscul de cancer endometrial este descrisă ca teoria **unoposset estrogen**. Conform acestei teorii, riscul de cancer endometrial crește la pacientele care au un nivel seric crescut de estrogeni și/sau nivel scăzut de progesteron.

Obezitatea crește expunerea sistemică la estrogenii liberi via aromatizarea androgenilor în țesutul adipos visceral, via reducerea producției de *sex hormon binding globulin*, via reducerea progesteronului seric prin anovulație, via starea proinflamatorie. În contextul cancerului de endometru, obezitatea viscerală, ca factor de risc, este asociată unui proces inflamator cronic, confirmat prin creșterea markerilor inflamatori (PCR, IL-6, TNF- α) în circulația sistemică a pacientelor obeze.

Pornind de la ideea că în societatea modernă prevalența obezității este în creștere și că țesutul adipos este direct corelat cu o serie de afecțiuni, că există o serie de investigații paraclinice care sunt specifice țesutului adipos, astăzi se vorbește de **disfuncția țesutului adipos** ca o entitate patologică individuală. Țesutul adipos nu mai este considerat doar un organ de depozit al energiei, ci un adevărat organ endocrin al cărui hormoni nu au fost pe deplin caracterizați.

Țesutul adipos sintetizează și eliberează în circulație o serie de substanțe care pot acționa la nivel central unde au rolul de a regla diferite procese fiziologice ale organismului. S-au identificat biomolecule adipocitare (leptină, adiponectină) care sunt implicate în comunicarea unor mesaje de la nivelul țesutului adipos către alte țesuturi țintă.

Ținând cont că obezitatea și în special obezitatea viscerală reprezintă factor de risc pentru cancerul de endometru, dar și de faptul că țesutul adipos visceral secretă peste 50 de citokine inflamatorii, în studiul de față am încercat să apreciem valoarea prag a țesutului adipos visceral peste care crește riscul de cancer endometrial, precum și corelația dintre nivelul plasmatic al citokinelor inflamatorii (IL-6, TNF- α , leptină și adiponectină) și adipozitatea viscerală pe de o parte și cancerul de endometru pe de altă parte.

Într-o **primă etapă** a studiului am încercat să identificăm existența unei corelații între măsurarea adipozității intrabdominale prin ultrasonografie și computer tomografie. Coeficientul de corelație între greutatea coporală și grăsimea viscerală apreciată prin CT ($r=1$, $p<0,0001$) precum și prin US ($r=0,98$, $p<0,0001$) este semnificativ statistic. Un

coeficient de corelație semnificativ s-a identificat și între grăsimea viscerală apreciată prin CT și grăsimea viscerală apreciată prin US ($r=0,96$, $p<0,0001$)

În cazul lotului martor aria grăsimii viscerale a avut o medie de $159,14\pm 42,5$ cm², cu limite între (93,15 și 297,62 cm²), în timp ce în cazul lotului de paciente cu cancer de endometru aria grăsimii viscerale a avut o medie de $251,37\pm 59,78$ cm², cu limite între (141,56 și 361,83 cm²). Astfel între cele două loturi există o diferență semnificativă statistic ($p<0,0001$), în ceea ce privește grăsimea intraperitoneală.

La finalul acestei prime etape am concluzionat că nu există diferențe semnificative între aria grăsimii viscerale măsurată prin CT comparativ cu măsurarea prin US dar și că o arie a grăsimii viscerale mai mare de 250 cm² constituie factor de risc pentru cancerul de endometru. Din datele de mai sus rezultă că US abdominală este o metodă fiabilă în aprecierea grăsimii viscerale, ca o alternativă pentru identificarea pacientelor cu risc de dezvoltare a cancer de endometru.

În **etapa a doua** am inițiat un studiu care și-a propus evaluarea existenței unei corelații între adipozitatea intraabdominală, apreciată prin US și statusul inflamator sistemic exprimat prin IL-6 și TNF- α la pacientele cu cancer de endometru precum și existența unei corelații între grăsimea intraperitoneală și citokinele (adiponectină și leptină) secretate de adipocit la pacientele diagnosticate cu cancer de endometru.

Statusul inflamator exprimat prin intermediul IL-6 și TNF- α a fost semnificativ mai mare la lotul cu cancer de endometru comparativ cu lotul martor. Astfel nivelul plasmatic al IL-6 în cadrul lotului cu cancer de endometru a fost de $26,98\pm 23,56$ pg/ml (cu limite între 5,95 și 83,48 pg/ml) comparativ cu lotul martor unde a avut o valoare de $11,22\pm 6,79$ pg/ml (cu limite între 2,80 și 26,92 pg/ml). Nivelul plasmatic al TNF- α a fost de $4,18\pm 2,23$ pg/ml (cu limite între 1,83 și 10,25 pg/ml) comparativ cu lotul martor unde a avut o valoare de $1,54\pm 0,48$ pg/ml (cu limite între 0,60 și 2,93 pg/ml). Nivelul plasmatic al adiponectinei la lotul cu cancer de endometru este de $7374,17\pm 4701,35$ ng/ml (cu limite între 1739,95 și 20623,48 ng/ml), iar la lotul martor este de $11045,68\pm 4920,93$ ng/ml (cu limite între 2803,99 și 23494,22 ng/ml). Nivelul plasmatic al leptinei în cadrul lotului cu cancer de endometru este de $40675,50\pm 27912,73$ pg/ml (cu limite între 3151,76 și 122570,98 pg/ml) semnificativ crescut față de lotul martor unde se înregistrează o valoare de $17103,79\pm 12002,64$ pg/ml (cu limite între 2271,37 și 50335,20 pg/ml)

Coeficientul de corelație dintre grăsimea intraperitoneală și IL-6 a fost **$r=0,29$, $p=0,01$** indicând o corelație semnificativă între grăsimea intraperitoneală și IL-6. 6% ($d=r^2=0,06$) din valoarea IL-6 se datorează grăsimii intraperitoneale. Coeficientul de corelație dintre grăsimea intraperitoneală și TNF- α a fost **$r=0,67$, $p=0,000001$** și indică o corelație semnificativă între grăsimea intraperitoneală și TNF- α . 45% ($d=r^2=0,45$) din valoarea TNF- α se datorează grăsimii intraperitoneale. Coeficientul de corelație dintre grăsimea intraperitoneală și leptină a fost **$r=0,43$, $p=0,00003$** indicând o corelație semnificativă între grăsimea intraperitoneală și leptină. 25% ($d=r^2=0,25$) din valoarea leptinei se datorează grăsimii intraperitoneale. Coeficientul de corelație dintre grăsimea intraperitoneală și adiponectină a fost **$r=-0,23$, $p=0,03$** și indică o corelație semnificativă între grăsimea intraperitoneală și adiponectină. 5% ($d=r^2=0,05$) din valoarea adiponectinei se datorează grăsimii intraperitoneale

În concluzie cancerul de endometru se asociază cu grăsime intraperitoneală crescută, cu IL-6, TNF- α , leptină crescute și adiponectină scăzută. De asemenea, grăsimea viscerală prezintă o corelație liniară pozitivă cu nivelul plasmatic al IL-6 și TNF- α , leptină, corelându-se negativ cu nivelul plasmatic al adiponectinei.

A treia etapă a constat în evaluarea prin intermediul unei examinări DXA a țesutului moale de la nivelul trunchiului, a procentului de grăsime de la nivelul trunchiului, a adipozității abdominale, a masei adipoase androide și ginoide, realizând o comparație între două loturi (lot cu cancer de endometru și lot martor). De asemenea mi-am propus evaluarea existenței unei corelații între adipozitatea localizată la nivelul trunchiului și abdomenului, apreciată prin examinare DXA și nivelul plasmatic al IL-6 și TNF- α , leptinei și adiponectinei. S-a urmărit existența unei corelații între masa adipoasă androidă și ginoidă (evaluată prin intermediul unei examinări DXA) și nivelul plasmatic al IL-6 și TNF- α , leptinei și adiponectinei.

Pacientele din cadrul lotului martor au avut la examinarea DXA o cantitatea de grăsime abdominală medie de 10680,27±3675,49g, cu limite între (17156,00 și 63194,00g) în timp ce în cazul lotului de paciente cu cancer de endometru cantitatea de grăsime abdominală medie a fost de 21616,28±4758,59g, cu limite între (1887,00 și 21110,00g). Astfel între cele două loturi a existat o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$), în ceea ce privește cantitatea de grăsime abdominală. Curba ROC pentru grăsimea abdominală evaluată prin examinare DXA identifică un punct de cut-off de 16324g. O valoare mai mare a grăsimii abdominale evaluată prin examinare DXA de 16324 pare să fie o valoare prag (cut-off) pentru bolnavele de cancer endometrial $p < 0,00001$.

Coeficientul de corelație dintre grăsimea abdominală și IL-6 a fost **R=0,43 p=0,0001** indicând o corelație semnificativă. 15% ($d=r^2=0,15$) din valoarea IL-6 se datorează grăsimii abdominale. Grăsimea abdominală prezintă o corelație liniară pozitivă cu nivelul plasmatic al TNF- α . Coeficientul de corelație dintre grăsimea abdominală și TNF- α a fost **R=0,73 p=0,000001**. Acest coeficient indică o corelație semnificativă între grăsimea abdominală și nivelul plasmatic al TNF- α . 35% ($d=r^2=0,35$) din valoarea TNF- α se datorează grăsimii abdominale. Coeficientul de corelație dintre grăsimea abdominală și adiponectină a fost **R=-0,18 p=0,10**. Acest coeficient indică o corelație nesemnificativă între grăsimea abdominală și nivelul plasmatic al adiponectinei. 2% ($d=r^2=0,02$) din valoarea adiponectinei se datorează grăsimii abdominale. Coeficientul de corelație dintre grăsimea abdominală și nivelul plasmatic al leptinei a fost **R=0,33 p=0,002**. Acest coeficient indică o corelație semnificativă între grăsimea abdominală și nivelul plasmatic al leptinei. 14% ($d=r^2=0,14$) din valoarea leptinei se datorează grăsimii abdominale.

Din acest studiu reiese că:

1. Țesutul moale de la nivelul trunchiului, procentul de grăsime de la nivelul trunchiului, adipozitatea abdominală, masa adipoasă androidă și ginoidă apreciate prin intermediul unei examinări DXA sunt semnificativ mai mari la pacientele cu cancer de endometru.
2. Nivelul plasmatic al IL-6, TNF- α și leptinei prezintă o corelație liniară, pozitivă cu grăsimea abdominală, cantitatea de țesut moale de la nivelul trunchiului,

procentul de grăsime de la nivelul trunchiului, cu grăsimea androidă și ginoidă apreciate cu ajutorul DXA.

3. Nivelul plasmatic al adiponectinei nu se corelează cu grăsimea viscerală, cantitatea de țesut moale de la nivelul trunchiului, procentul de grăsime de la nivelul trunchiului, precum nici cu grăsimea androidă apreciată cu ajutorul DXA.

Estrogenii reprezintă factorul principal în dezvoltarea și progresiunea cancerului endometrial. În mod normal eliberarea nocturnă de melatonină suprimă producția ovariană de estrogeni. La persoanele care lucrează în ture de noapte, supresia melatoninei în urma expunerii nocturne la lumină artificială, determină pierderea inhibiției secreției ovariene a estrogenilor cu apariția unui nivel crescut al acestora, nivel care se corelează direct cu incidența cancerului de endometru.

Studiul de față prezintă evaluarea relației dintre munca în ture de noapte și riscul de apariție a cancerului endometrial prin creșterea statusului inflamator sistemic (IL-6, TNF- α , leptina, adiponectina) secundar creșterii țesutului adipos visceral.

Rezultatele studiului evidențiază că:

- pacientele din lotul cu cancer de endometru au avut o activitate nocturnă net superioară pacienților din lotul martor;
- nivelul plasmatic al citokinelor inflamatorii a fost semnificativ mai mare la pacientele cu orar nocturn;
- activitatea pe timp de noapte, prezintă o corelație liniară pozitivă cu indicii antropometrici, dar și cu parametrii evaluați prin examinarea DXA.

În finalul tezei am inițiat un **studiu experimental** pe șobolani prin care am încercat să identificăm efectele metabolice precum și influența asupra proliferației endometriale, a melatoninei și a melatoninei administrată în asociere cu estrogen la femelele de șobolan aflate în menopauză indusă chirurgical.

La animalele aflate în menopauză indusă chirurgical, administrarea estrogenului în asociere cu melatonina, se corelează cu:

- Creștere mai puțin importantă a greutateii corporale, pe fondul unui consum alimentar nemodificat;
- Scăderea grăsimii intra – retroperitoneale;
- Scăderea colesterolului total;
- Creșterea nivelului HDL colesterol.

Asocierea melatoninei la tratamentul de substituție hormonală, administrat femelelor de șobolan aflate în menopauză indusă chirurgical, determină o proliferare mai redusă a endometrului și împiedică apariția atipiilor celulare

CURICULUM VITAE RĂZVAN CIORTEA

Data Nasterii: 27.09.1977

Educație:

1984 -1992-Scoala Generala Nr.4, Deva

1992-1996-Colegiul Național "Decebal", Deva.

1996-2002-Universitatea de Medicina and Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca-diploma de doctor-medic

Experiența Profesională:

01.01.2003-31.12.2007- Medic rezident Obstetrică-Ginecologie - Spitalul Clinic Judetean Cluj-Napoca

01.01.2008- prezent- Medic specialist Obstetrică-Ginecologie - Spitalul Clinic Judetean Cluj-Napoca

01.10.2006-prezent- Asistent Universitar Universitatea de Medicina si Farmacie" Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca

A. Participarea la manifestări științifice

Participarea la manifestări internaționale

1. Gynecological Oncology Cours, The European School of Oncology Belgrad, 2-4 iunie,2004 – participant poster
2. Charite 300 years of expiriences Berlin, Germany, 2-5 mai 2010 - participant poster
3. 13th World Congress on Menopause Rome, Italy 7-11 iunie 2011 - participant poster
4. 9 th Congress of the European Society of Gynecology, Copenhagen, Denmark 8-11 sept, 2011 – poster și prezentare orală

Participarea la manifestări naționale și internaționale în țară

1. The XX- th Congres of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology- 31.05.- 3.06.2008 Timișoara, România- **speaker**
2. Al XIV-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie, București, 11-14 Oct 2006
3. Al II-lea Congres Național de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională, Constanța, 19-22 mai 2005
4. Al III-lea Congres Național de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională, Brașov, 24-26 mai 2007
5. Al IV-lea Congres Național de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională, Sinaia, 7-9 mai 2, 009
6. Al V-lea Congres Național de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională, Sinaia, 10-12 iunie 2010
7. A III-a Conferință Națională de Uroginecologie Poiana Brașov, 10-12 iunie,2005
8. Al VIII-lea Congres Național de Medicină Perinatală, Cluj-Napoca,3-4 iulie 2009
9. Al XX-lea Congres al Societatii Romane de Radioterapie si Oncologie Medicale, Cluj-Napoca, 30 sept-2 oct 2010
10. Al XV-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie, București, 28-30 Oct 2010

11. The 4th Congress of the South-East European Society of Perinatal Medicine, Bucharest, 18-22 may 2011
12. Al VI-lea Congres Național de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională, București, 22-24 septembrie 2011

B. Publicații

Cărți publicate

Autor

1. Dan Mihiu, Nicolae Costin, **Răzvan Ciortea**. Algoritmi de diagnostic și tratament în obstetrică- ginecologie. Ed Medicală Universitară „ Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2007

Coautor

1. Dan Mihiu, Nicolae Costin, Doru Diculescu, Cezarin Todea, Fulga Florescu, Renata Nicula, Septimiu Ciuchină, Cristian Călătan, **Răzvan Ciortea**, Mihaela Oancea, Ciprian Porumb, Andrei Măluțan. Obstetrica. Ed Grinta 2010
2. Dan Mihiu, Nicolae Costin, Doru Diculescu, Cezarin Todea, Fulga Florescu, Renata Nicula, Septimiu Ciuchină, Cristian Călătan, **Răzvan Ciortea**, Mihaela Oancea, Ciprian Porumb, Andrei Măluțan. Ginecologia. Ed Grinta 2010.

Volume rezumate

Volumele rezumate manifestări medicale în țară

1. **R.Ciortea**, D.Mihiu, N.Costin, S. Ciuchina, Carmen Mihaela Mihiu, R.Mocanu Efectele metabolice și antiinflamatorii la femelele de șobolan ovariectomizate în corelație cu cancerul de endometru Al V lea Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică Sinaia 7-9 mai 2010,160
2. D. Mihiu, N Costin, Lavinia Sabau, Mihaela Oancea, **R Ciortea** A Malutan Interleukina 6 marker al sindromului inflamator în preeclampsie Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie 2010, 211
3. Carmen Mihaela Mihiu, D. Mihiu, N. Costin, Mihaela Oancea, **R. Ciortea**, A. Măluțan Rolul ecografiei 3D Power Doppler în evaluarea vascularizației placentare Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie 2010, 211-212
4. D. Mihiu, D. Diculescu, N. Costin, Carmen Mihaela Mihiu, Ligia Blaga, **R Ciortea**, A Maluțan Aplicații ale ecografiei Doppler în cursul travaliului Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie 2010, 203-210
5. Mihiu, N Costin, Carmen Mihaela Mihiu, **R Ciortea**, MăluțanA. The role of intraabdominal visceral obesity, as a chronic proinflammatory state, in endometrial cancer ethyopatogeny The 20th Congress of the Romanian Society for Radiotherapy and Medical Oncology September 30 – October 2, 2010 Cluj Napoca
6. **R Ciortea**, D Mihiu, N Costin, Otilia Fufezan, Diana Feier, Andreea Coman, Mihaela Oancea, C Porumb Utilitz of the ultrasound evaluation of intraperitoneal fat in correlation with endometrial cancer The 20th Congress of the Romanian Society for Radiotherapy and Medical Oncology September 30 – October 2, 2010 Cluj Napoca

7. **R. Ciortea**, D.Mihu, N Costin, S ciuchină, B Chiroiu, Mihaela Oancea, C Porumb, A Malutan Obezitatea viscerală intraabdominală factor de risc pentru cancerul de endometru Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie
8. **R.Ciortea**, D.Mihu,S. Ciuchina,R. Nicula, C Calatan,Măluțan A., Groza D., Haragâș D., Mocan R., Hudacsko A.,Crăciunaș L. Efectele metabolice și antiinflamatorii la femelele de șobolan ovariectomizate Zilele UMF Iuliu Hațieganu Cluj Napoca Cluj Napoca 2009
9. **R.Ciortea**, D.Mihu, N.Costin, S. Ciuchină, Mihaela Daniela Oancea, C. Porumb, A.Măluțan Obezitatea viscerală intraabdominală factor de risc pentru cancerul de endometru Zilele UMF Iuliu Hațieganu Cluj Napoca Cluj Napoca 2010
10. Ligia Blaga, Marta Muresan, A.Cristea, D.Mihu, Claudia Cristea, Diana Farcas, Mihaela Hedesiu, **R.Ciortea** Rolul ecografiei transfontanelare in detectarea si monitorizarea leziunilor neurologice asociate hipoxiei perinatale Primul Congres National de Neonatologie cu Participare Internationala Cluj-Napoca 28-30 sept 2006

Volumele rezumate manifestări medicale în stăinătate

1. Nicolae Costin, Dan Mihu, Carmen Mihaela Mihu, **Răzvan Ciortea**, Ioana Braicu Role of endovaginal (2D and Doppler) ultrasound in the diagnosis of endometrial carcinoma in menopausal patients 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, 7-11 Oct 2007
2. Dan Mihu, Nicolae Costin, Carmen Mihaela Mihu, **Răzvan Ciortea**, Ioana Braicu. Evaluation of IUGR by umbilical Doppler examination 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, 7-11 Oct 2007
3. Ligia Blaga, Gabriela Zaharia, Gabriela Panga, Dan Mihu, Alexandru Cristea, **Razvan Ciortea**, Sorina Bologa Cranial ultrasound in perinatal hypoxia – long term follow up 8th World Congress of Perinatal Medicine Florenta, Journal of Perinatale Medicine Vol 35, 2007 SupII

Lucrări în extenso

Reviste din țară non CNCSIS

1. C.I.Puia , D.Gheban , S.Toader , **R.Ciortea** , Aida Puia .Toleranta intraperitoneala a materialelor protetice parietale Quo Vadis 4(1) 2002:39-40
2. Fulga Florescu, Nicolae Costin, **Razvan Ciortea**. Menopauza precoce - aspecte clinice si optiuni terapeutice. Quo Vadis 2004;6(1)48-51
3. Dan Mihu, Nicolae Costin, Daniela Todea, Carmen Mihaela Mihu, **Razvan Ciortea**, Ciprian Porumb. Angiogeneza tumorala – implicatii prognostice si terapeutice in cancerele genitale. Revista societatii romane de ginecologie oncologica 2009;1:165-170

Reviste din țară CNCSIS

1. Fulga Florescu, Ligia Blaga, Renata Nicula, D.Diculescu, **R.Ciortea** Some consideration about calcium-magnesium homeostasis in IUGR-pregnancies *Obstetrica si Ginecologia – supliment (International Congress of Perinatal Medicine 1-4 octombrie 2003 Cluj Napoca)* 76-79
2. D.Mihu, N.Costin, Carmen Mihaela Mihu, **R.Ciortea**, I.Braicu *Translucența Nucală – Aspecte Embriologice și Etiopatogenice* *Revista de Anatomie și Embriologie Clinică* vol.1 nr.1, 5-9
3. D.Mihu, N.Costin, D.Diculescu, S.Ciuchina, **R.Ciortea** Criterii de prognostic nefavorabil apreciate ecografic în sarcina de trimestrul I *Revista Română de Ultrasonografie* 2005 vol.7 nr.3-4, 141-147
4. D. Mihu, N. Costin, D. Diculescu, C. Todea, S. Ciuchina, M. Sbarciu, **R. Ciortea** Etiopatogenia hemoragiilor în delivrența Al XV-lea Congres Național de Obstetrică Ginecologie cu participare internațională București oct. 2006 *Obstetrică și Ginecologie* vol LIV Supl 20-22
5. D.Mihu, N.Costin, Carmen Mihaela Mihu, **R.Ciortea**, Renata Lacramioara Nicula, Ioana Braicu *Dificultăți și capcane ale diagnosticului ecografic în obstetrică și ginecologie* A IX Conferința Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie Craiova 2-3 iunie 2007 *Revista română de Ultrasonografie* vol 9 Supl 125-130
6. D.Mihu, N.Costin, Carmen Mihaela Mihu, Gabriela Roman, **R.Ciortea** Obezitatea viscerală intraabdominală ca stare proinflamatorie cronică, factor de risc în cancerul de endometru *Clujul Medical* vol.LXXIX 2006 Nr.4, 505-509
7. D Mihu, N. Costin, Carmen Mihaela Mihu, Andrada Seicean, **R Ciortea**. HELLP Syndrome- a Multisystemic Disorder. *Jurnal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2007; 16(4): 419-424.
8. Carmen M Mihu, D Mihu, N Costin, D Rus Ciucă, S Șuşman, **R Ciortea**. Isolation and characterization of stem cells from the placenta and the umbilical cord. *Romanian Journal of Morphology and Embriology*. 2008; 49 (4):441-446 – **ISI**.
9. Daria Groza, Nicolae Costin, Dan Mihu, **Razvan Ciortea**, Eموke Pall. The influence of certain obstetric factors on the quality of cord blood units. *Clujul Medical* 2009;82(3):403-406
10. Carmen Mihaela Mihu D. Mihu, N. Costin, S. Ducea, Mihaela Oancea, **R Ciortea**. Aportul ecografic 3 D power Doppler în evaluarea circulației fetoplacentare. *Gineco.ro*. 2009; 5-18(4):224-228 -**ISI**
11. D Mihu, N Costin, **R Ciortea**, Carmen Georgescu, Viorela Mihaela Ciortea, Daria Maria Groza. Melatonin, a pronostic marker in oncologic pathology. *Gineco.ro* 2009; 5(1): 48- 52. – **ISI**.
12. D Mihu, N Costin, **R Ciortea**, C Porumb, A Malutan. Uterine torsion in the first trimester of pregnancy. *Gineco.ro* 2009; 5(2): 126- 128. – **ISI**.
13. **R.Ciortea** Additiv effect of melatonin to estradiol upon visceral fat mass in ovariectomized rats *Acta endocrinologica* 3, 2010,315-326 - **ISI**; **Impact factor : 0.1**
14. **R.Ciortea**, N.Costin, Daria Maria Groza, R. Mocan, S.Șuşman, Carmen Mihaela Mihu, D.Mihu Efect of melatonin on endometrial proliferatiuon in ovariectomized rats *Gineco.ro* 6, 2010, 47-55- **ISI**

15. D. Mihiu, N. Costin, Lavinia Sabău, Mihaela Oancea, **R. Ciortea**, A. Măluțan. Interleukina-6, marker al sindromului inflamator în preeclampsie. *Gineco.ro* 2010; 6-22(4): 230-234 - **ISI**.
16. D. Mihiu, Lavinia Sabău, N. Costin, **R. Ciortea**, Mihaela Oancea, A. Măluțan. Evaluation of Leukocytes and Neutrophils, Markers of Inflammatory Syndrome in Preeclampsia. *Appl Med Inform* 2010; 27(3): 15-22.
17. Carmen Mihaela Mihiu, Dan Mihiu, Tudor Drugan, Sorin Ducea, **Răzvan Ciortea**, Mihaela Oancea. Studiul vascularizației intraplacentare prin ecografie 3D power Doppler în sarcinile cu evoluție normală. *Gineco.ro*, 2010; 6- 22(4):210-216.-**ISI**
18. **Razvan Ciortea**, Dan Mihiu, Nicolae Costin, Otilia Fufezan, Diana Feier, Andreea Coman, Cosmina Bondor. Utility of Ultrasound Evaluation of Intraperitoneal Fat in Correlation with Endometrial Cancer. *Applied Medical Informatics* 2011;28(1):37-44
19. D. Mihiu, N. Costin, Lavinia Sabau, T. Drugan, Ligia Blaga **R. Ciortea**, Mihaela Oancea, A. Maluțan. Implications of serum C-Reactive Protein in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstetrica si Ginecologia* 2011; 59(Supl):60-67
20. Dan Mihiu, Doru Diculescu, Nicolae Costin, Carmen Mihaela Mihiu, Ligia Blaga, **Razvan Ciortea**, Andrei Malutan. Applications of Doppler ultrasound during labor. *Medical Ultrasonography* 2011;13(2):141-149

Reviste din stăinătate non ISI

1. N.Costin, D.Mihiu, Carmen Mihaela Mihiu, **R. Ciortea** Sindromul HELLP, *Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei* 3, 2006,113-122
2. Nicolae Costin, Dan Mihiu, Carmen Mihaela Mihiu, Andrei Malutan, **Razvan Ciortea**, Cristian Iuhas. Sindromul antifosfolipidic catastrofal Asherson. *Buletinul*

Reviste din stăinătate ISI

1. L. Blaga, D. Mihiu, G. Zaharie, G. Panga, M. Mureșan, A. Cristea, **R. Ciortea**, S. Blaga. Cranial Ultrasound in Perinatal Hypoxia- Long Term Follow-up. **8th World Congres of Perinatal Medicine, Medimond International Proceedings(Conference Proceedings Citation Index)** 2007: 9-14. - **ISI**
2. L. Blaga, G. Zaharie, C. Georgescu, D. Mihiu, M. Matyas, A. Cristea, **R. Ciortea**, S. Ciuchină, M. Popa, L. Ognean. Chronic intrauterine hypoxia- risk factor for neonatal morbidity and mortality- Case report. **Advances in Perinatal Medicine. Monduzzi Editore/ Proceedings** 2010: 575-579.- **ISI**
3. Ciortea V., Pop L., Onac I., **Ciortea R.**, Chiroiu B., Irsay L., Ungur R., Borda M., Bondor C. Osteoporosis - a real enemy of total hip arthroplasty recovery . 8th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine 2010 Limassol -Cyprus. Monduzzi Editore International **Proceedings** Division-**ISI**
4. D. Mihiu, Lavinia Sabau, N. Costin, **R. Ciortea**, A. Malutan, Carmen Mihaela Mihiu. Implications of maternal systemic oxidative stress in normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *J Matern Fet Neonat Med.* 2011 (accepted paper)

5. **Răzvan Ciortea**, Nicolae Costin, Ioana Braicu, Delia Haragăș, Aurora Hudacsko, Cosmina Bondor, Dan Mihiu, Carmen Mihaela Mihiu Effect of melatonin on intra-abdominal fat in correlation with endometrial proliferation in ovariectomized rats Anticancer Research 2011,31:2637-2644 - **ISI;Impact factor (2007): 1.414**
6. **Ciortea R.**, Mihiu D., Costin N., Feier D., Coman A., Ciortea V., Mocan R., Haragas D., Hudacsko A., Avasiloaie E., Visceral fat as chronic proinflammatory status – risk factor for endometrial cancer. Menopause state of art. 13 World Congress of menopause. CIC Edizioni Internazionali *Proceedings* 2011: 256-263.- **ISI**

C. Membru în colectiv de grant

1. Parteneriate 2007 nr. 51013 Steroizii animali și implicațiile acestora asupra incidenței tumorilor genitale la om durată 2006- 2008- colaborator - **membru**. Coordonator USAMV Cluj- Napoca
2. Parteneriate 2008 nr. 41077 4. Celulele stem placentare, o sursă alternativă pentru terapia celulară- PLACSTEM - **membru**. Coordonator UMF Cluj-Napoca
3. Capacitati 2007 nr 107 CP/ I/Modernizarea și extinderea laboratorului de germoplasmă, GERMOLAB - **membru**. Coordonator USAMV Cluj- Napoca
4. Parteneriate 2008 nr. 41068 METRISKED Cercetari clinice si experimentale privind poluantii organici persistenti cu functie de disruptori endocrini in medii biologice umane si animale si implicarea in determinismul insulinoresistentei/sindromului metabolic-**membru**. Coordonator UMF Cluj-Napoca
5. Parteneriate 2008 nr. 42-111 VACSTEM Profilaxia cancerului colo-rectal prin generarea, testarea si modularea vaccinurilor pe baza de celule stem nediferentiate – **membru**. Coordonator UMF Cluj-Napoca
6. IDEI 2008 Evaluarea raspunsului inflamator sistemic in preeclampsie – **membru**.

D. Membru in organizatii profesionale:

- Societatea Română de Obstetrică și Ginecologie
- Societatea Română de Ginecologie Endocrinologică
- Societatea Română de Ultrasonografie
- Societatea Europeană de Ginecologie

E. Premii

- Premiul III Zilele UMF “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca 2009
- Premiul III Zilele UMF “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca 2010
- Mențiune UMF “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca 2008

**"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA**

**RISK FACTORS
IN ENDOMETRIAL CANCER**

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS FOR OBTAINING
THE SCIENTIFIC TITLE OF DOCTOR IN MEDICAL SCIENCES**

DOCTORAL CANDIDATE RĂZVAN CIORTEA

SCIENTIFIC DIRECTOR PROF. DR. NICOLAE COSTIN

2011

CONTENTS

INTRODUCTION	1
CHAPTER 1 ETIOPATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL CANCER	5
1.1.The relationship between obesity, hyperinsulinemia and endometrial cancer	6
CHAPTER 2	13
ROLE OF NATIVE AND ADAPTIVE IMMUNITY IN CARCINOGENESIS	13
2.1. Implication of cytokines in immune and inflammatory response	14
2.1.1. General issues	14
2.1.2. Roles of cytokines	15
2.1.3. Implication of the immune system in carcinogenesis	15
CHAPTER 3	17
MELATONIN, A PROGNOSTIC MARKER IN CANCER DISEASE	17
CHAPTER 4	25
THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY, INFLAMMATION AND ENDOMETRIAL CANCER	25
4.1General issues Error! Bookmark not defined.	25
4.2.Adiponectin, an adipokine with a role in the etiopathogenesis of tumors associated with obesity	26
4.2.1.Adiponectin – synthesis, structure, functions	26
4.2.2.Adiponectin and neoplastic risk	29
4.2.3.The relationship between adiponectin and inflammation	32
4.2.4The relationship between adiponectin and insulin	35
4.3.Leptin, a new proinflammatory cytokine that modulates the relationship between obesity, inflammation and carcinogenesis	38
4.3.1.Leptin – synthesis, structure, functions	38
4.3.2.The relationship between leptin and adipose tissue	41
4.3.3.The relationship between leptin and inflammation	46
4.3.4.The relationship between leptin and immunity	48
PERSONAL CONTRIBUTION	51
CHAPTER 5	53
UTILITY OF THE ULTRASOUND EVALUATION OF INTRAPERITONEAL FAT IN CORRELATION WITH ENDOMETRIAL CANCER	53
5.1. Introduction	53
5.2. Material and method	54
5.3. Results	55
5.4. Discussion	60
5.5. Conclusions	62
CHAPTER 6	63
INTRAPERITONEAL FAT THROUGH CHRONIC INFLAMMATION – A RISK FACTOR FOR ENDOMETRIAL CANCER	63
6.1. Introduction	63
STUDY A	64
6.2. Material and method	64

6.3. Results	69
6.4. Conclusions	76
STUDY B	76
6.5. Introduction	76
6.6. Material and method	
6.7. Results	77
6.8. Discussion	83
6.9. Conclusions	86
CHAPTER 7	87
EVALUATION OF BODY COMPOSITION USING DUAL X RAY	
ABSORPTIOMETRY IN CORRELATION WITH ENDOMETRIAL CANCER	87
7.1. Introduction	87
7.2. Material and method	89
STUDY A	89
STUDY B	92
7.3. Results	93
STUDY A	93
STUDY B	98
7.4. Discussion	108
7.5. Conclusions	112
CHAPTER 8	113
NOCTURNAL ACTIVITY – A RISK FACTOR FOR ENDOMETRIAL CANCER	113
8.1.Introduction	113
8.2.Material and method	114
8.3.Results	115
STUDY A	116
STUDY B	125
8.4.Discussion	125
8.5.Conclusions	127
CHAPTER 9	129
GENERAL DISCUSSION	129
CHAPTER 10	135
FINAL CONCLUSIONS OF THE CLINICAL STUDY	135
CHAPTER 11	137
EXPERIMENTAL STUDY	137
11.1. Introduction	137
11.2. Material and method	137
11.3. METABOLIC AND ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF MELATONIN IN	
OVARIECTOMIZED FEMALE RATS	142
11.3.1. Results	143
11.3.2. Discussion	150
11.3.3. Conclusions	152
11.4. EFFECT OF MELATONIN IN OVARIECTOMIZED FEMALE RATS ON	153

ENDOMETRIAL PROLIFERATION	
11.4.1. Results	153
11.4.2. Discussion	163
11.4.3. Conclusions	164
References	165
ANNEXES	184

Key words: obesity, inflammation, endometrial cancer

ABSTRACT

Endometrial cancer is the sixth most frequent cancer (4.9%) diagnosed in the female population. Uterine body cancer is the most frequent neoplasm of the genital system in Western Europe and USA. This is also due to the marked reduction in the incidence of uterine cervical cancer by increasing the effectiveness of early detection methods, improving diagnostic methods, and prolonging life expectancy in women.

In Romania, endometrial cancer, although on an obvious increase, is the third most frequent genital-mammary neoplasm, after cervical cancer and breast cancer, due to deficiencies in the health care education of women, as well as to deficiencies in the medical network.

The main mechanism by which hormones and growth factors influence endometrial cancer is the effect of regulation of the balance between cell proliferation, differentiation and apoptosis. The relationship between endogenous steroid hormones and the risk of endometrial cancer is described as the *unopposed estrogen* theory. According to this theory, the risk of endometrial cancer increases in patients with high serum estrogen levels and/or low progesterone levels.

Obesity increases systemic exposure to free estrogen via androgen aromatization in visceral adipose tissue, via the reduction of *sex hormone binding globulin* production, via serum progesterone reduction by anovulation, via the proinflammatory state. In the context of endometrial cancer, visceral obesity as a risk factor is associated with a chronic inflammatory process, confirmed by the increase of inflammatory markers (PCR, IL-6, TNF- α) in the systemic circulation of obese patients.

Starting from the idea that in modern society the prevalence of obesity is increasing and that adipose tissue is directly correlated with a number of disorders, that some paraclinical investigations specific for adipose tissue are available, *adipose tissue dysfunction* is considered an individual pathological entity. Adipose tissue is no longer considered as just an energy storage organ, but as a real endocrine organ whose hormones are not completely characterized.

Adipose tissue synthesizes and releases into circulation a number of substances that can act at central level, where they regulate different physiological processes of the body. Adipocyte biomolecules (leptin, adiponectin), involved in the transmission of messages from fat tissue to other target tissues, have been identified.

Given that obesity and visceral obesity in particular is a risk factor for endometrial cancer, and that visceral adipose tissue secretes more than 50 inflammatory cytokines, in this study we aimed to assess the threshold value of visceral adipose tissue above which the risk of endometrial cancer increases, as well as the correlation between plasma inflammatory cytokine levels (IL-6, TNF- α , leptin and adiponectin) and visceral adiposity on the one hand and endometrial cancer on the other hand.

In a **first stage** of the study, we attempted to identify the presence of a correlation between the measurement of intraabdominal adiposity by ultrasound and computed tomography. The correlation coefficient between body weight and visceral fat assessed by CT ($r=1$, $p<0.0001$) and by US ($r=0.98$, $p<0.0001$) was statistically significant. A significant

correlation coefficient was also found between visceral fat evaluated by CT and visceral fat evaluated by US ($r=0.96$, $p<0.0001$).

In the case of the control group, the visceral fat area had a mean value of 159.14 ± 42.5 cm^2 , with limits between (93.15 and 297.62 cm^2), while in the case of the group of patients with endometrial cancer, the visceral fat area had a mean value of 251.37 ± 59.78 cm^2 , with limits between (141.56 and 361.83 cm^2). Thus, there was a statistically significant difference in intraperitoneal fat between the two groups ($p<0.0001$).

At the end of this first stage, we concluded that there were no significant differences between the visceral fat area measured by CT compared to that measured by US, but also that a visceral fat area larger than 250 cm^2 was a risk factor for endometrial cancer. The above show that abdominal US is a reliable method for the assessment of visceral fat, as an alternative for the identification of patients at risk for endometrial cancer.

In the **second stage**, we initiated a study that aimed to evaluate the presence of a correlation between intraabdominal fat assessed by US and systemic inflammatory status expressed by IL-6 and TNF- α in patients with endometrial cancer, as well as the presence of a correlation between intraperitoneal fat and cytokines (adiponectin and leptin) secreted by adipocytes in patients diagnosed with endometrial cancer.

The inflammatory status expressed by means of IL-6 and TNF- α was significantly higher in the group with endometrial cancer compared to the control group. Thus, the plasma IL-6 level in the group with endometrial cancer was 26.98 ± 23.56 pg/ml (with limits between 5.95 and 83.48 pg/ml) compared to the control group, 11.22 ± 6.79 pg/ml (with limits between 2.80 and 26.92 pg/ml). The plasma TNF- α level was 4.18 ± 2.23 pg/ml (with limits between 1.83 and 10.25 pg/ml) compared to the control group, 1.54 ± 0.48 pg/ml (with limits between 0.60 and 2.93 pg/ml). The plasma adiponectin level in the group with endometrial cancer was 7374.17 ± 4701.35 ng/ml (with limits between 1739.95 and 20623.48 ng/ml), and in the control group it was 11045.68 ± 4920.93 ng/ml (with limits between 2803.99 and 23494.22 ng/ml). The plasma leptin level in the group with endometrial cancer was 40675.50 ± 27912.73 pg/ml (with limits between 3151.76 and 122570.98 pg/ml), significantly higher compared to the control group, in which a value of 17103.79 ± 12002.64 pg/ml (with limits between 2271.37 and 50335.20 pg/ml) was found.

The correlation coefficient between intraperitoneal fat and IL-6 was **$r=0.29$, $p=0.01$** , indicating a significant correlation between intraperitoneal fat and IL-6. 6% ($d=r^2=0.06$) of the IL-6 value is due to intraperitoneal fat. The correlation coefficient between intraperitoneal fat and TNF- α was **$r=0.67$, $p=0.000001$** , indicating a significant correlation between intraperitoneal fat and TNF- α . 45% ($d=r^2=0.45$) of the TNF- α value is due to intraperitoneal fat. The correlation coefficient between intraperitoneal fat and leptin was **$r=0.43$, $p=0.00003$** , indicating a significant correlation between intraperitoneal fat and leptin. 25% ($d=r^2=0.25$) of the leptin value is due to intraperitoneal fat. The correlation coefficient between intraperitoneal fat and adiponectin was **$r=-0.23$, $p=0.03$** , indicating a significant correlation between intraperitoneal fat and adiponectin. 5% ($d=r^2=0.05$) of the adiponectin value is due to intraperitoneal fat.

In conclusion, endometrial cancer is associated with increased intraperitoneal fat, with high IL-6, TNF- α , leptin levels and low adiponectin levels. Visceral fat is in a positive linear correlation with plasma IL-6, TNF- α , leptin levels, correlating negatively with plasma adiponectin levels.

The **third stage** consisted of the comparative DXA evaluation of trunk soft tissue, trunk fat percentage, abdominal adiposity, android and gynoid adipose tissue between the two groups (group with endometrial cancer and control group). We also aimed to evaluate the presence of a correlation between trunk and abdominal adiposity assessed by DXA and plasma IL-6 and TNF- α , leptin and adiponectin levels. The presence of a correlation between the android and gynoid adipose mass (evaluated by DXA examination) and plasma IL-6, TNF- α , leptin and adiponectin levels was monitored.

Patients of the control group evaluated by DXA had a mean abdominal fat amount of 10680.27 ± 3675.49 g, with limits between (17156.00 and 63194.00g), while in the case of patients with endometrial cancer the mean abdominal fat amount was 21616.28 ± 4758.59 g, with limits between (1887.00 and 21110.00g). Thus, there was a statistically significant difference in the abdominal fat amount between the two groups ($p < 0.0001$). The ROC curve for abdominal fat evaluated by DXA examination identified a cut-off point of 16324 g. A DXA abdominal fat value higher than 16324 seems to be a cut-off value for patients with endometrial cancer $p < 0.00001$.

The correlation coefficient between abdominal fat and IL-6 was **R=0.43 p=0.0001**, indicating a significant correlation. 15% ($d=r^2=0.15$) of the IL-6 value is due to abdominal fat. Abdominal fat is in a positive linear correlation with plasma TNF- α levels. The correlation coefficient between abdominal fat and TNF- α was **R=0.73 p=0.000001**. This coefficient indicates a significant correlation between abdominal fat and plasma TNF- α levels. 35% ($d=r^2=0.35$) of the TNF- α value is due to abdominal fat. The correlation coefficient between abdominal fat and adiponectin was **R=-0.18 p=0.10**. This coefficient indicates an insignificant correlation between abdominal fat and plasma adiponectin levels. 2% ($d=r^2=0,02$) of the adiponectin value is due to abdominal fat. The correlation coefficient between abdominal fat and plasma leptin levels was **R=0.33 p=0.002**. This coefficient indicates a significant correlation between abdominal fat and plasma leptin levels. 14% ($d=r^2=0.14$) of the leptin value is due to abdominal fat.

This study shows that:

4. Trunk soft tissue, trunk fat percentage, abdominal adiposity, android and gynoid adipose mass evaluated by DXA examination are significantly higher in patients with endometrial cancer.
5. Plasma IL-6, TNF- α and leptin levels are in a positive linear correlation with abdominal fat, trunk soft tissue amount, trunk fat percentage, android and gynoid fat assessed by DXA.
6. Plasma adiponectin levels are not correlated with visceral fat, trunk soft tissue amount, trunk fat percentage, and android tissue evaluated by DXA.

Estrogen is the main factor in the development and progression of endometrial cancer. Nocturnal melatonin release normally suppresses ovarian estrogen production. In people who work in night shifts, melatonin suppression following nocturnal exposure to artificial light causes the loss of inhibition of ovarian estrogen secretion, with the appearance of high estrogen levels that are directly correlated with the incidence of endometrial cancer.

This study presents the evaluation of the relationship between night shift work and the risk of endometrial cancer by the increase of systemic inflammatory status (IL-6, TNF- α , leptin, adiponectin) secondary to the increase of visceral adipose tissue.

The results of the study show that:

- patients of the group with endometrial cancer had an obviously higher nocturnal activity compared to patients of the control group;
- plasma inflammatory cytokine levels were significantly higher in patients who worked at night;
- nocturnal activity is in a positive linear correlation with anthropometric indices, as well as with the parameters evaluated by DXA examination.

At the end of the thesis, we initiated an **experimental study** in rats, by which we attempted to identify the metabolic effects, as well as the influence of endometrial proliferation, melatonin and melatonin associated with estrogen in female rats with surgically induced menopause.

In animals with surgically induced menopause, the administration of estrogen associated with melatonin is correlated with:

- a less important increase in body weight, under the conditions of an unchanged diet;
- a decrease in intra-retroperitoneal fat;
- a decrease in total cholesterol;
- an increase in HDL-cholesterol levels.

The association of melatonin with hormone replacement therapy in female rats with surgically induced menopause determines a more reduced endometrial proliferation and prevents the appearance of cellular atypias.

CURRICULUM VITAE RĂZVAN CIORTEA

Date of birth: 27.09.1977

Education:

1984 – 1992 - General School No.4, Deva

1992 – 1996 - “Decebal” National College, Deva.

1996 – 2002 - “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca – diploma of Medical Doctor

Professional experience:

01.01.2003 - 31.12.2007 – resident doctor in Obstetrics-Gynecology - Cluj-Napoca County Clinical Hospital

01.01.2008 - to the present – specialist doctor in Obstetrics-Gynecology - Cluj-Napoca County Clinical Hospital

01.10.2006 - to the present - Instructor at “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

F. Participation in scientific meetings

Participation in international meetings

5. Gynecological Oncology Course, The European School of Oncology, Belgrad, 2-4 June 2004 – participant poster
6. Charite 300 years of experiences, Berlin, Germany, 2-5 May 2010 - participant poster
7. 13th World Congress on Menopause, Rome, Italy, 7-11 June 2011 - participant poster
8. 9th Congress of the European Society of Gynecology, Copenhagen, Denmark, 8-11 September 2011 – poster and oral presentation

Participation in national and international meetings in Romania

13. The 20th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology - 31.05. - 3.06.2008, Timișoara, Romania - **speaker**
14. The 14th National Congress of Obstetrics and Gynecology, Bucharest, 11-14 October 2006
15. The 2nd National Congress of Endocrinological Gynecology with international participation, Constanța, 19-22 May 2005
16. The 3rd National Congress of Endocrinological Gynecology with international participation, Brașov, 24-26 May 2007
17. The 4th National Congress of Endocrinological Gynecology with international participation, Sinaia, 7-9 May 2009
18. The 5th National Congress of Endocrinological Gynecology with international participation, Sinaia, 10-12 June 2010
19. The 3rd National Conference of Urogynecology, Poiana Brașov, 10-12 June, 2005
20. The 8th National Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoca, 3-4 July 2009
21. The 20th Congress of the Romanian Society for Radiotherapy and Medical Oncology, Cluj-Napoca, 30 September - 2 October 2010
22. The 15th National Congress of Obstetrics and Gynecology, Bucharest, 28-30 October 2010

23. The 4th Congress of the South-East European Society of Perinatal Medicine, Bucharest, 18-22 May 2011
24. The 6th National Congress of Endocrinological Gynecology with international participation, Bucharest, 22-24 September 2011

G. Publications

Published books

Author

2. Dan Mihiu, Nicolae Costin, **Răzvan Ciortea**. Algoritmi de diagnostic și tratament în obstetrică-ginecologie. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2007

Co-author

3. Dan Mihiu, Nicolae Costin, Doru Diculescu, Cezarin Todea, Fulga Florescu, Renata Nicula, Septimiu Ciuchină, Cristian Călătan, **Răzvan Ciortea**, Mihaela Oancea, Ciprian Porumb, Andrei Măluțan. Obstetrica. Ed Grinta 2010
4. Dan Mihiu, Nicolae Costin, Doru Diculescu, Cezarin Todea, Fulga Florescu, Renata Nicula, Septimiu Ciuchină, Cristian Călătan, **Răzvan Ciortea**, Mihaela Oancea, Ciprian Porumb, Andrei Măluțan. Ginecologia. Ed Grinta 2010.

Abstract volumes

Abstract volumes – medical meetings in Romania

11. **R.Ciortea**, D.Mihiu, N.Costin, S. Ciuchina, Carmen Mihaela Mihiu, R.Mocanu Efectele metabolice și antiinflamatorii la femeile de șobolan ovariectomizate în corelație cu cancerul de endometru Al V lea Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică Sinaia 7-9 mai 2010,160
12. D. Mihiu, N Costin, Lavinia Sabau, Mihaela Oancea, **R Ciortea** A Malutan Interleukina 6 marker al sindromului inflamator în preeclampsie Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie 2010, 211
13. Carmen Mihaela Mihiu, D. Mihiu, N. Costin, Mihaela Oancea, **R. Ciortea**, A. Măluțan Rolul ecografiei 3D Power Doppler în evaluarea vascularizației placentare Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie 2010, 211-212
14. D. Mihiu, D. Diculescu, N. Costin, Carmen Mihaela Mihiu, Ligia Blaga, **R Ciortea**, A Maluțan Aplicații ale ecografiei Doppler în cursul travaliului Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie 2010, 203-210
15. Mihiu, N Costin, Carmen Mihaela Mihiu, **R Ciortea**, MăluțanA. The role of intraabdominal visceral obesity, as a chronic proinflammatory state, in endometrial cancer etiopatogeny The 20th Congress of the Romanian Society for Radiotherapy and Medical Oncology September 30 – October 2, 2010 Cluj Napoca
16. **R Ciortea**, D Mihiu, N Costin, Otilia Fufezan, Diana Feier, Andreea Coman, Mihaela Oancea, C Porumb Utility of the ultrasound evaluation of intraperitoneal fat in correlation with endometrial cancer The 20th Congress of the Romanian Society for Radiotherapy and Medical Oncology September 30 – October 2, 2010 Cluj Napoca

17. **R. Ciortea**, D.Mihu, N Costin, S ciuchină, B Chiroiu, Mihaela Oancea, C Porumb, A Malutan Obezitatea viscerală intraabdominală factor de risc pentru cancerul de endometru Al XV lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 octombrie
18. **R.Ciortea**, D.Mihu,S. Ciuchina,R. Nicula, C Calatan,Măluțan A., Groza D., Haragâș D., Mocan R., Hudacsko A.,Crăciunaș L. Efectele metabolice și antiinflamatorii la femelele de șobolan ovariectomizate Zilele UMF Iuliu Hațieganu Cluj Napoca Cluj Napoca 2009
19. **R.Ciortea**, D.Mihu, N.Costin, S. Ciuchină, Mihaela Daniela Oancea, C. Porumb, A.Măluțan Obezitatea viscerală intraabdominală factor de risc pentru cancerul de endometru Zilele UMF Iuliu Hațieganu Cluj Napoca Cluj Napoca 2010
20. Ligia Blaga, Marta Muresan, A.Cristea, D.Mihu, Claudia Cristea, Diana Farcas, Mihaela Hedesiu, **R.Ciortea** Rolul ecografiei transfontanelare in detectarea si monitorizarea leziunilor neurologice asociate hipoxiei perinatale Primul Congres National de Neonatologie cu Participare Internationala Cluj-Napoca 28-30 sept 2006

Abstract volumes – medical meetings abroad

1. Nicolae Costin, Dan Mihu, Carmen Mihaela Mihu, **Răzvan Ciortea**, Ioana Braicu Role of endovaginal (2D and Doppler) ultrasound in the diagnosis of endometrial carcinoma in menopausal patients, 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, 7-11 Oct 2007
2. Dan Mihu, Nicolae Costin, Carmen Mihaela Mihu, **Răzvan Ciortea**, Ioana Braicu. Evaluation of IUGR by umbilical Doppler examination, 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, 7-11 Oct 2007
3. Ligia Blaga, Gabriela Zaharia, Gabriela Panga, Dan Mihu, Alexandru Cristea, **Razvan Ciortea**, Sorina Bologa Cranial ultrasound in perinatal hypoxia – long term follow up, 8th World Congress of Perinatal Medicine, Florence, Journal of Perinatal Medicine Vol 35, 2007 SupII

Full text papers

Romanian non-CNCSIS journals

4. C.I.Puia , D.Gheban , S.Toader , **R.Ciortea** , Aida Puia.Toleranta intraperitoneala a materialelor protetice parietale Quo Vadis 4(1) 2002:39-40
5. Fulga Florescu, Nicolae Costin, **Razvan Ciortea**. Menopauza precoce - aspecte clinice si optiuni terapeutice. Quo Vadis 2004;6(1)48-51
6. Dan Mihu, Nicolae Costin, Daniela Todea, Carmen Mihaela Mihu, **Razvan Ciortea**, Ciprian Porumb. Angiogeneza tumorala – implicatii prognostice si terapeutice in cancerele genitale. Revista societatii romane de ginecologie oncologica 2009;1:165-170

Romanian CNCSIS journals

21. Fulga Florescu, Ligia Blaga, Renata Nicula, D.Diculescu, **R.Ciortea** Some consideration about calcium-magnesium homeostasis in IUGR-pregnancies *Obstetrica si Ginecologia – supplement (International Congress of Perinatal Medicine 1-4 October 2003 Cluj Napoca)* 76-79
22. D.Mihu, N.Costin, Carmen Mihaela Mihu, **R.Ciortea**, I.Braicu *Translucenta Nucala – Aspecte Embriologice si Etiopatogenice Revista de Anatomie si Embriologie Clinica vol.1 nr.1*, 5-9
23. D.Mihu, N.Costin, D.Diculescu, S.Ciuchina, **R.Ciortea** Criterii de prognostic nefavorabil apreciate ecografic in sarcina de trimestrul I *Revista Romana de Ultrasonografie 2005 vol.7 nr.3-4*, 141-147
24. D. Mihu, N. Costin, D. Diculescu, C. Todea, S. Ciuchina, M. Sbarciu, **R. Ciortea** Etiopatogenia hemoragiilor in delivrenta Al XV lea Congres National de Obstetrica Ginecologie cu participare internationala Bucuresti oct. 2006 *Obstetrica și Ginecologia vol LIV Supl* 20-22
25. D.Mihu, N.Costin, Carmen Mihaela Mihu, **R.Ciortea**, Renata Lacramioara Nicula, Ioana Braicu *Dificultati si capcane ale diagnosticului ecografic in obstetrica si ginecologie A IX Conferinta Nationala a Societatii Romane de Ultrasonografie in Medicina si Biologie Craiova 2-3 iunie 2007 Revista romana de Ultrasonografie vol 9 Supl* 125-130
26. D.Mihu, N.Costin, Carmen Mihaela Mihu, Gabriela Roman, **R.Ciortea** Obezitatea viscerală intraabdominală ca stare proinflamatorie cronică, factor de risc în cancerul de endometru *Clujul Medical vol.LXXIX 2006Nr.4*, 505-509
27. D Mihu, N. Costin, Carmen Mihaela Mihu, Andrada Seicean, **R Ciortea**. HELLP Syndrome - a Multisystemic Disorder. *Jurnal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2007; 16(4): 419-424.
28. Carmen M Mihu, D Mihu, N Costin, D Rus Ciucă, S Șuşman, **R Ciortea**. Isolation and characterization of stem cells from the placenta and the umbilical cord. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2008; 49 (4):441-446 – **ISI**.
29. Daria Groza, Nicolae Costin, Dan Mihu, **Razvan Ciortea**, Eموke Pall. The influence of certain obstetric factors on the quality of cord blood units. *Clujul Medical* 2009;82(3):403-406
30. Carmen Mihaela Mihu D. Mihu, N. Costin, S. Ducea, Mihaela Oancea, **R Ciortea**. Aportul ecografiei 3 D power Doppler in evaluarea cicutatiei fetoplacentare. *Gineco.ro*. 2009; 5-18(4):224-228 -**ISI**
31. D Mihu, N Costin, **R Ciortea**, Carmen Georgescu, Viorela Mihaela Ciortea, Daria Maria Groza. Melatonin, a prognostic marker in oncologic pathology. *Gineco.ro* 2009; 5(1): 48- 52. – **ISI**.
32. D Mihu, N Costin, **R Ciortea**, C Porumb, A Malutan. Uterine torsion in the first trimester of pregnancy. *Gineco.ro* 2009; 5(2): 126- 128. – **ISI**.
33. **R.Ciortea** Additive effect of melatonin to estradiol upon visceral fat mass in ovariectomized rats *Acta endocrinologica* 3, 2010,315-326 - **ISI; Impact factor : 0.1**
34. **R.Ciortea**, N.Costin, Daria Maria Groza, R. Mocan, S.Șuşman, Carmen Mihaela Mihu, D.Mihu Effect of melatonin on endometrial proliferation in ovariectomized rats *Gineco.ro* 6, 2010, 47-55- **ISI**

35. D. Mihi, N. Costin, Lavinia Sabău, Mihaela Oancea, **R. Ciortea**, A Măluțan. Interleukina-6, marker al sindromului inflamator în preeclampsie. *Gineco.ro* 2010; 6-22(4): 230-234 - **ISI**.
36. D. Mihi, Lavinia Sabău, N. Costin, **R. Ciortea**, Mihaela Oancea, A. Măluțan. Evaluation of Leukocytes and Neutrophils, Markers of Inflammatory Syndrome in Preeclampsia. *Appl Med Inform* 2010; 27(3): 15-22.
37. Carmen Mihaela Mihi, Dan Mihi, Tudor Drugan, Sorin Ducea, **Răzvan Ciortea**, Mihaela Oancea. Studiul vascularizației intraplacentare prin ecografie 3D power Doppler în sarcinile cu evoluție normală. *Gineco.ro*, 2010; 6- 22(4):210-216.-**ISI**
38. **Razvan Ciortea**, Dan Mihi, Nicolae Costin, Otilia Fufezan, Diana Feier, Andreea Coman, Cosmina Bondor. Utility of Ultrasound Evaluation of Intraperitoneal Fat in Correlation with Endometrial Cancer. *Applied Medical Informatics* 2011;28(1):37-44
39. D. Mihi, N. Costin, Lavinia Sabau, T. Drugan, Ligia Blaga **R. Ciortea**, Mihaela Oancea, A. Maluțan. Implications of serum C-Reactive Protein in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstetrica si Ginecologia* 2011; 59(Supl):60-67
40. Dan Mihi, Doru Diculescu, Nicolae Costin, Carmen Mihaela Mihi, Ligia Blaga, **Razvan Ciortea**, Andrei Malutan. Applications of Doppler ultrasound during labor. *Medical Ultrasonography* 2011;13(2):141-149

Foreign non-ISI journals

1. N.Costin, D.Mihi, Carmen Mihaela Mihi, **R. Ciortea** Sindromul HELLP, *Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei* 3, 2006,113-122
2. Nicolae Costin, Dan Mihi, Carmen Mihaela Mihi, Andrei Malutan, **Razvan Ciortea**, Cristian Iuhas. Sindromul antifosfolipidic catastrofal Asherson. *Buletinul*

Foreign ISI journals

7. L. Blaga, D. Mihi, G. Zaharie, G. Panga, M. Mureșan, A. Cristea, **R. Ciortea**, S. Blaga. Cranial Ultrasound in Perinatal Hypoxia- Long Term Follow-up. **8th World Congress of Perinatal Medicine, Medimond International Proceedings (Conference Proceedings Citation Index)** 2007: 9-14. - **ISI**
8. L. Blaga, G. Zaharie, C. Georgescu, D. Mihi, M. Matyas, A. Cristea, **R. Ciortea**, S. Ciuchină, M. Popa, L. Ognean. Chronic intrauterine hypoxia- risk factor for neonatal morbidity and mortality - Case report. **Advances in Perinatal Medicine. Monduzzi Editore/ Proceedings** 2010: 575-579.- **ISI**
9. Ciortea V., Pop L., Onac I., **Ciortea R.**, Chiroiu B., Irsay L., Ungur R., Borda M., Bondor C. Osteoporosis - a real enemy of total hip arthroplasty recovery . 8th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine 2010 Limassol -Cyprus. Monduzzi Editore International **Proceedings** Division-**ISI**
10. D. Mihi, Lavinia Sabau, N. Costin, **R. Ciortea**, A. Malutan, Carmen Mihaela Mihi. Implications of maternal systemic oxidative stress in normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *J Matern Fet Neonat Med.* 2011 (accepted paper)

11. **Răzvan Ciortea**, Nicolae Costin, Ioana Braicu, Delia Haragâș, Aurora Hudacsko, Cosmina Bondor, Dan Mihiu, Carmen Mihaela Mihiu Effect of melatonin on intra-abdominal fat in correlation with endometrial proliferation in ovariectomized rats Anticancer Research 2011,31:2637-2644 - **ISI;Impact factor (2007): 1.414**
12. **Ciortea R.**, Mihiu D., Costin N., Feier D., Coman A., Ciortea V., Mocan R., Haragas D., Hudacsko A., Avasiloaie E., Visceral fat as chronic proinflammatory status – risk factor for endometrial cancer. Menopause state of art. 13th World Congress of menopause. CIC Edizioni Internazionali *Proceedings* 2011: 256-263.- **ISI**

H. Member of grant teams

7. Partnerships 2007 no. 51013 Animal steroids and their implications on the incidence of genital tumors in humans, duration 2006-2008 - collaborator - **member**. Coordinator USAMV Cluj-Napoca
8. Partnerships 2008 no. 41077 4. Placental stem cells, an alternative source for cell therapy - PLACSTEM - **member**. Coordinator UMPH Cluj-Napoca
9. Capacities 2007 no 107 CP/ I/Modernization and extension of the germplasm laboratory, GERMOLAB - **member**. Coordinator USAMV Cluj-Napoca
10. Partnerships 2008 no. 41068 METRISKED Clinical and experimental researches on persistent organic pollutants with endocrine disrupting function in human and animal biological environments and their implication in the determinism of insulin resistance/metabolic syndrome – **member**. Coordinator UMPH Cluj-Napoca
11. Partnerships 2008 no. 42-111 VACSTEM Prophylaxis of colorectal cancer by the generation, testing and modulation of vaccines based on undifferentiated stem cells – **member**. Coordinator UMPH Cluj-Napoca
12. IDEI 2008 Evaluation of systemic inflammatory response in preeclampsia – **member**.

I. Member of professional organizations:

- Romanian Society of Obstetrics and Gynecology
- Romanian Society of Endocrinological Gynecology
- Romanian Society of Ultrasound
- European Society of Gynecology

J. Awards

- 3rd prize Days of “Iuliu Hatieganu” UMPH Cluj-Napoca 2009
- 3rd prize Days of “Iuliu Hatieganu” UMPH Cluj-Napoca 2010
- Mention award “Iuliu Hatieganu” UMPH Cluj-Napoca 2008