

---

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

# Strategii terapeutice în cancererele ginecologice

---

Doctorand: Alexandra Timea **Kirsch-Mangu**

---

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Alexandru Irimie**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

<b>INTRODUCERE</b>	<b>1</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>3</b>
<b>1. Fundamente teoretice în cancerele ginecologice</b>	<b>7</b>
1.1. Diagnosticul și stadializarea – elemente esențiale în strategia terapeutică	9
1.1.1. Diagnosticul și stadializarea în cancerul de col uterin	9
1.1.2. Diagnosticul și stadializarea în cancerul endometrial	10
1.2. Strategii terapeutice multimodale	11
1.3. Radioterapia – locul său în strategia terapeutică multimodală	11
1.4. Chimioterapia cu scop radiosensibilizator – locul său în strategia terapeutică multimodală	12
1.5. Brahiterapia – considerații introductive	13
<b>2. Cancerul de col uterin</b>	<b>15</b>
2.1. Strategii terapeutice actuale	15
2.2. Radioterapia externă în cancerul de col uterin	17
2.3. Rolul brahiterapiei – tehnică și indicații	18
2.3.1. Brahiterapia intracavitară	19
2.3.2. Brahiterapia interstițială	20
2.3.3. Brahiterapia hibridă (intracavitară/interstițială)	21
2.3.4. Inserția acelor în brahiterapia interstițială – Tehnici și protocoale	22
2.3.4.1. Ecografia transrectală	22
2.3.4.2. Ghidaj CT	22
2.3.4.3. Ghidaj Angiografie-CT	23
<b>3. Cancerul endometrial</b>	<b>25</b>
3.1. Principii terapeutice în funcție de stadiu și risc	25
3.2. Radioterapia externă în cancerul endometrial	26
3.3. Brahiterapia adjuvantă exclusivă	26
3.4. Influența indexului de masă corporală asupra dozelor organelor la risc în brahiterapia adjuvantă vaginală la pacientele cu carcinom endometrial în stadiu incipient	27
<b>4. Biomarkeri predictivi în cancerul endometrial</b>	<b>29</b>
4.1. Raportul neutrofile/limfocite (NLR)	29
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	<b>30</b>
<b>5. Scop și obiective</b>	<b>31</b>
<b>6. Studiul 1. Inserția acelor în brahiterapia interstițială ghidată de angiografia CT în cancerul de col uterin local avansat</b>	<b>33</b>
6.1. Introducere	33
6.2. Obiective	34
6.3. Material și metodă	34
6.3.6 Analiza statistică	38
6.4. Rezultate	38
6.5. Discuții	45
6.5. Concluzii	47
<b>7. Studiul 2. Investigarea influenței indicelui de masă corporală asupra dozelor la organele de risc în brahiterapia adjuvantă vaginală HDR, la paciente cu carcinom endometrial în stadiu incipient</b>	<b>49</b>
7.1. Introducere	49
7.2. Obiective	50

7.3. Material și metodă	51
7.4. Analiza statistică	55
7.5. Rezultate	55
7.5. Discuții	61
7.6. Concluzii	63
<b>8. Studiul 3. Raportul Neutrofile/Limfocite ca instrument prognostic în cancerul endometrial printre factorii de prognostic clasici</b>	<b>65</b>
8.1. Introducere	65
8.2. Obiective	66
8.3. Material și metodă	66
8.4. Analiza statistică	69
8.4. Rezultate	70
8.5. Discuții	78
8.6. Concluzii	82
<b>9. Concluzii generale</b>	<b>83</b>
<b>10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale</b>	<b>85</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>87</b>

**Cuvinte cheie:** cancer de col uterin, cancer endometrial, brahiterapie interstițială, brahiterapie adjuvantă, angiografie CT, indice de masă corporală (IMC), raport neutrofile/limfocite (NLR), factori de prognostic, organe la risc (OAR), brahiterapie personalizată

## LISTA DE PUBLICAȚII

**Kirsch-Mangu AT**, Pop DC, Țîpcu A, Andrieș AI, Pașca GI, Fekete Z, Roman A, Irimie A, Ordeanu C. CT Angiography-Guided Needle Insertion for Interstitial Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jun 12;14(12):1267. doi:10.3390/diagnostics14121267. ISI, IF 3.0, PMID: 38928682, PMCID: [PMC11202455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38928682/)

**Kirsch-Mangu AT**, Pop DC, Țîpcu A, Avasi AR, Ordeanu C, Coza OF, Irimie A. Investigating the Influence of Body Mass Index on Organs at Risk Doses for Adjuvant High-Dose-Rate Vaginal Cuff Brachytherapy in Patients with Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Mar 21;15(7):795. doi:10.3390/diagnostics15070795. ISI, IF 3.0, PMID: 40218145, PMCID: [PMC11989086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40218145/)

**Kirsch-Mangu AT**, Țîpcu A, Gâta VA, Pop DC, Fekete Z, Irimie A, Kubelac PM. Neutrophil to Lymphocyte Ratio a Prognostic Tool in Endometrial Cancer Among Classical Prognostic Factors. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Aug 23;15(17):2172. doi: 10.3390/diagnostics15172172. PMID: în curs de înregistrare; PMCID: în curs de înregistrare. ISI. Factor de impact 3.0

## INTRODUCERE

Cancerle ginecologice, în special cancerul de col uterin și cel endometrial, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, prin prevalența ridicată și impactul asupra supraviețuirii și calității vieții pacientelor. Managementul lor eficient necesită o abordare multidisciplinară, în care brahiterapia are un rol esențial atât în tratamentul cancerului de col uterin local avansat, cât și în cel adjuvant al cancerului endometrial. În acest context, optimizarea tehnicilor imagistice, integrarea factorilor antropometrici și identificarea unor markeri biologici cu valoare prognostică devin priorități pentru personalizarea tratamentului și reducerea toxicităților, având implicații directe asupra rezultatelor clinice și a calității actului medical.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cancerle ginecologice, în special cancerul de col uterin și cancerul endometrial, continuă să reprezinte o provocare majoră în oncologie prin incidența ridicată, complexitatea stadializării și necesitatea unor tratamente personalizate. Managementul acestor patologii presupune o abordare multidisciplinară, care integrează chirurgia, radioterapia și oncologia medicală, alături de evaluări imagistice și histopatologice riguroase.

În cancerul de col uterin, brahiterapia joacă un rol central în tratamentul curativ, fiind esențială pentru controlul local al bolii și pentru îmbunătățirea supraviețuirii. Dezvoltarea tehnicilor moderne de ghidaj imagistic – în special utilizarea CT și RMN – a permis trecerea de la planificarea bidimensională la cea tridimensională, cu o definiție mai precisă a volumului tumoral și a organelor la risc. Totodată, literatura subliniază necesitatea standardizării și a optimizării inserției acelor interstițiale, întrucât procedura rămâne asociată unui risc de complicații hemoragice în lipsa unor protocoale universale acceptate.

În cancerul endometrial, brahiterapia vaginală adjuvantă reprezintă standardul de tratament în stadiile incipiente, cu eficiență demonstrată în reducerea recidivelor locale. Cu toate acestea, variabilitatea factorilor clinico-biologici și a caracteristicilor pacientelor ridică întrebări legate de adaptarea dozimetriei la particularitățile individuale. Obezitatea, recunoscută drept factor de risc în apariția și evoluția cancerului endometrial, a fost mai puțin investigată din perspectiva influenței asupra parametrilor dozimetriei în ceea ce privește tratamentul adjuvant prin brahiterapie.

Pe lângă aspectele tehnice, tot mai multă atenție este acordată biomarkerilor de inflamație sistemică, ușor de obținut din analize de rutină. Raportul neutrofile/limfocite

(NLR) a fost validat ca factor prognostic în multiple tipuri de cancer, însă datele privind utilitatea sa în endometrial rămân limitate și neomogene. Integrarea unor astfel de markeri în algoritmi de stratificare ar putea completa factorii clasici (stadiul FIGO, gradul tumoral, invazia limfovaculară), contribuind la o evaluare mai precisă a riscului și la personalizarea tratamentului.

În acest context, cercetarea actuală în oncologia ginecologică se află la intersecția dintre progresul tehnologic în brahiterapie, evaluarea impactului factorilor antropometrici și validarea markerilor biologici simpli, dar relevanți clinic. Aceste direcții oferă perspective de îmbunătățire a rezultatelor terapeutice, cu reducerea toxicităților și creșterea calității vieții pacientelor.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

Teza de față și-a propus să exploreze strategiile terapeutice moderne și factorii de prognostic cu relevanță clinică în cancerele ginecologice, cu accent pe rolul brahiterapiei și al markerilor biologici în optimizarea tratamentului. Cercetarea a vizat atât aspecte tehnice, cât și biologice, cu scopul de a integra metode imagistice inovatoare, factorii antropometrici și biomarkerii hematologici în algoritmi de planificare și stratificare a pacientelor.

Primul studiu a evaluat fezabilitatea utilizării angiografiei CT (Angio-CT) în ghidajul inserției acelor interstițiale pentru brahiterapia în cancerul de col uterin local avansat. A fost demonstrată utilitatea acestei metode în vizualizarea raporturilor dintre vasele uterine, uretere și volumul tumoral, cu scopul de a crește siguranța procedurii și de a reduce complicațiile hemoragice.

Al doilea studiu a investigat impactul indicelui de masă corporală (IMC) asupra parametrilor dozimetrice în brahiterapia vaginală adjuvantă pentru cancerul endometrial. Rezultatele au arătat că pacientele cu IMC crescut tind să primească doze mai mari la nivelul rectului și sigmoidului, sugerând nevoia unor planuri terapeutice adaptate profilului antropometric pentru a limita toxicitățile tardive.

Al treilea studiu a analizat valoarea prognostică a raportului neutrofile/limfocite (NLR) în cancerul endometrial, utilizând date preoperatorii obținute din hemoleucograma de rutină. A fost identificată o asocieră semnificativă între un NLR crescut și supraviețuirea globală mai redusă, independent de alți factori clinicopatologici consacrați, ceea ce subliniază potențialul NLR ca marker accesibil și ieftin pentru stratificarea riscului și personalizarea tratamentului.

## **Studiul 1. Inserția acelor în brahiterapia interstițială ghidată de angiografia CT în cancerul de col uterin local avansat**

**Scop / Obiective:** Evaluarea fezabilității Angio-CT pentru identificarea relațiilor dintre vasele uterine, uretere și țesutul tumoral, cu scopul reducerii complicațiilor hemoragice.

**Material și metode:** Studiu retrospectiv, desfășurat pe un lot de 44 de paciente cu cancer de col uterin local avansat tratate prin radiochimioterapie și brahiterapie interstițială la Institutul Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca. Pacientele au efectuat Angio-CT pre-brahiterapie pentru vizualizarea arterelor uterine, ureterelor și a raporturilor tumorale.

**Rezultate:** Angio-CT a permis cartografierea detaliată a arterelor uterine, a ramurilor acestora și a raporturilor cu tumora și cu ureterele. În toate cazurile, informațiile obținute au facilitat alegerea traiectoriilor optime pentru acele interstițiale, evitând zonele de risc vascular. Pacientele nu au prezentat complicații hemoragice majore, iar inserția a fost percepută ca mai sigură și mai bine controlată de către echipa operatorie. În plus, acuratețea vizualizării anatomice a contribuit la o planificare mai precisă a tratamentului și la un confort crescut pentru pacientele investigate.

**Concluzii:** Studiul nostru a demonstrat că Angio-CT reprezintă o metodă fezabilă și utilă pentru evaluarea pre-brahiterapie a pacientelor cu cancer de col uterin. Această tehnică permite reducerea riscului de evenimente hemoragice și optimizează plasarea acelor interstițiale, cu impact direct asupra calității tratamentului. Introducerea sa ca etapă complementară în practica brahiterapiei ar putea crește siguranța procedurilor și standardiza abordarea cazurilor complexe. Acest studiu este primul din România care utilizează o abordare unică, care nu a fost utilizată anterior în practica clinică națională și internațională.

## **Studiul 2. Investigarea influenței indicelui de masă corporală asupra dozelor la organele de risc în brahiterapia adjuvantă vaginală HDR, la paciente cu carcinom endometrial în stadiu incipient**

**Scop / Obiective:** Obezitatea reprezintă un factor de risc recunoscut pentru cancerul endometrial și este asociată cu multiple particularități clinice și terapeutice. În radioterapie și în special în brahiterapie, indicele de masă corporală (IMC) poate influența geometria aplicatorului și distribuția dozelor la nivelul organelor la risc (OAR). Scopul studiului nostru a fost de a analiza în ce măsură IMC influențează parametrii dozimetrice în brahiterapia vaginală adjuvantă exclusivă și de a identifica eventuale corelații între obezitate și creșterea dozei la nivelul rectului, sigmoidului și vezicii urinare.

**Material și metode:** Am efectuat o analiză retrospectivă pe un lot de 242 paciente tratate prin histerectomie urmată de brahiterapie vaginală exclusivă în cadrul IOCN. Toate pacientele au beneficiat de planificare CT tridimensională, cu conturarea volumului țintă și a organelor la risc conform recomandărilor GEC-ESTRO. IMC a fost calculat pe baza datelor de greutate și înălțime consemnate la momentul intervenției chirurgicale și pacienții au fost grupați conform clasificării OMS. Parametrii dozimetrice,

în special D90% (doza administrată în 90% din volumul țintă clinic cu risc înalt) pentru volumul țintă și D2cc (doza maximă primită de cel mai mic volum de 2 cm<sup>3</sup> dintr-un organ la risc) pentru organele la risc, au fost corelați cu valorile IMC prin teste statistice corespunzătoare.

**Rezultate:** Am constatat o asociere semnificativă între IMC crescut și dozele primite la nivelul rectului și sigmoidului. Pacientele obeze au prezentat valori mai mari ale D2cc, ceea ce sugerează un risc crescut de toxicități tardive. În schimb, acoperirea volumului țintă a fost corespunzătoare și comparabilă între toate categoriile de IMC, ceea ce indică faptul că eficiența oncologică a tratamentului nu este compromisă. Totuși, diferențele observate la nivelul organelor la risc subliniază importanța unei atenții sporite în planificare.

**Concluzii:** Rezultatele acestui studiu arată că IMC constituie un factor antropometric cu influență directă asupra dozimetriei în brahiterapia endometrială. Pacientele cu IMC crescut pot fi expuse la un risc mai mare de toxicități tardive digestive, motiv pentru care planurile terapeutice ar trebui ajustate individual. Integrarea acestui parametru în algoritmi de planificare radioterapică susține conceptul de medicină personalizată și contribuie la optimizarea raportului risc-beneficiu al tratamentului.

### **Studiul 3. Raportul Neutrofile/Limfocite ca instrument prognostic în cancerul endometrial printre factorii de prognostic clasici**

**Scop / Obiective:** Identificarea unor biomarkeri accesibili, simpli și reproductibili pentru stratificarea pacientelor cu cancer endometrial reprezintă o nevoie actuală în practica oncologică. Raportul neutrofile/limfocite (NLR), derivat din hemoleucograma de rutină, a fost propus ca indicator al răspunsului inflamator sistemic și al balanței imunologice pro- și anti-tumorale. Obiectivul studiului a fost de a evalua valoarea prognostică a NLR preoperator în supraviețuirea globală a pacientelor cu cancer endometrial și de a stabili un prag optim prin analiza ROC pentru stratificarea riscului.

**Material și metode:** Analiza a inclus 398 de paciente tratate chirurgical prin histerectomie cu sau fără limfadenectomie la IOCN. Pentru fiecare pacientă s-au înregistrat datele clinico-patologice și valorile hemoleucogramei efectuate preoperator. NLR a fost calculat ca raport între numărul absolut de neutrofile și limfocite, iar pragul optim de stratificare a fost determinat prin analiza curbei ROC. Supraviețuirea a fost analizată prin metode Kaplan–Meier și modele Cox univariate și multivariate.

**Rezultate:** Am identificat un prag optim al NLR de 2,27. Pacientele cu valori  $\geq 2,27$  au prezentat o supraviețuire globală semnificativ mai redusă comparativ cu cele cu valori

mai mici. Analizele multivariate au confirmat că NLR reprezintă un factor prognostic independent, alături de vârstă, invazia limfovaculară și prezența metastazelor la distanță. Puterea sa predictivă s-a menținut chiar și după ajustarea pentru alți factori clinico-patologici consacrați.

**Concluzii:** Studiul nostru demonstrează că NLR este un marker inflamator cu valoare prognostică independentă în cancerul endometrial. Prin simplitatea și accesibilitatea determinării sale, NLR are potențialul de a fi integrat în algoritmi preoperatorii de stratificare a riscului, oferind informații suplimentare pentru orientarea deciziilor terapeutice. Utilizarea sa ar putea sprijini identificarea pacienților care necesită o monitorizare mai atentă sau terapii adjuvante suplimentare.

## CONCLUZII GENERALE

Cancerul ginecologic reprezintă un domeniu complex al oncologiei, unde succesul terapeutic depinde de o stadializare corectă, de o planificare precisă și de o adaptare personalizată a tratamentului. În ultimii ani, integrarea tehnologiilor imagistice avansate și a biomarkerilor clinici în practica oncologică a schimbat fundamental modul în care sunt tratate aceste afecțiuni. Progresele în brahiterapie, alături de o mai bună înțelegere a factorilor biologici și antropometrici, deschid perspective pentru tratamente mai sigure, mai precise și mai bine adaptate profilului individual al fiecărei paciente.

Utilizarea Angio-CT a evidențiat importanța etapelor de evaluare pre-tratament pentru creșterea siguranței procedurilor de brahiterapie interstițială la pacientele cu cancer de col uterin local avansat. Atenția acordată relațiilor anatomice dintre structurile pelvine și volumul tumoral poate contribui la reducerea complicațiilor hemoragice și la o mai bună precizie în plasarea acelor interstițiali, cu impact direct asupra calității și siguranței tratamentului.

În ceea ce privește cancerul endometrial, studiile incluse au arătat că factorii antropometrici influențează parametrii dozimetrice în brahiterapia adjuvantă exclusivă. Pacientele cu indice de masă corporală crescută tind să primească doze mai mari la nivelul anumitor organe la risc, ceea ce poate crește probabilitatea apariției toxicităților tardive. Aceste observații atrag atenția asupra necesității unor planuri terapeutice care să țină cont de variabilitatea individuală, pentru a optimiza raportul dintre eficiența oncologică și profilul de siguranță.

Pe lângă aspectele tehnice, datele obținute subliniază și rolul unor parametri biologici simpli, dar cu valoare clinică relevantă. Raportul neutrofile/limfocite (NLR), calculat din analize de rutină, s-a asociat cu prognosticul pacienților cu cancer endometrial, fiind corelat cu o supraviețuire globală mai redusă, indiferent de alți factori clinico-patologici consacrați. Astfel de markeri hematologici pot completa factorii clasici

de stadializare și pot contribui la o stratificare mai fină a riscului de boală, sprijinind deciziile privind utilizarea terapilor adjuvante.

În ansamblu, rezultatele obținute demonstrează că succesul terapeutic în cancerele ginecologice nu poate fi redus la aplicarea unor protocoale standardizate, ci presupune integrarea datelor clinice, imagistice și biologice într-un cadru multidisciplinar. Personalizarea tratamentului devine astfel o condiție esențială pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacientelor.

Pe termen lung, aceste concluzii pot contribui la dezvoltarea unor protocoale terapeutice mai bine adaptate contextului actual, cu accent pe siguranță, eficiență și individualizare. Integrarea factorilor de risc specifici fiecărei paciente în procesul decizional are potențialul de a deveni un standard în oncologia ginecologică modernă.

## **ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE**

Prin integrarea unor abordări moderne precum utilizarea imagisticii Angio-CT pentru ghidajul inserției acelor, evaluarea indicelui de masă corporală asupra parametrilor dozimetrici și validarea raportului neutrofile/limfocite (NLR) ca marker prognostic, această cercetare aduce elemente noi și originale în domeniul oncologiei ginecologice, cu un accent special pe brahiterapie și pe identificarea factorilor de prognostic în cancerul endometrial.

Studiul privind utilizarea Angio-CT pentru ghidajul acelor interstițiale pre-brahiterapie la pacientele cu cancer de col uterin local avansat este un prim element de originalitate. Acest studiu este primul din România care utilizează o abordare unică, care nu a fost utilizată anterior în practica clinică națională și internațională. Această abordare reduce complicațiile hemoragice asociate inserției acestor interstițiale. În plus, rolul Angio-CT în acest context nu a fost examinat niciodată în literatura de specialitate, ceea ce face ca cercetarea să fie foarte originală și inovatoare. Aceste constatări demonstrează că angio-CT trebuie inclus ca o etapă suplimentară a algoritmului de planificare a brahiterapiei interstițiale, mai ales în cazurile complicate sau cu anatomie modificată.

Analiza sistematică a efectului indicelui de masă corporală asupra parametrilor dozimetrici în brahiterapia adjuvantă pentru cancerul endometrial este o altă noutate. Este prima cercetare din România care arată relația dintre obezitate și dozele la organele la risc. Acest lucru subliniază importanța protocoalelor care sunt adaptate anatomiei pacientelor. Aceste rezultate arată că planificarea tratamentului ar trebui să țină cont de parametrii antropometrici și că restricțiile dozimetrice ar trebui să fie adaptate profilului persoanelor cu obezitate. În acest fel, se deschide calea unei brahiterapii personalizate în care caracteristicile individuale ajută la reducerea toxicității și la îmbunătățirea calității vieții. Validarea NLR ca factor independent de prognostic pentru

cancerul endometrial este o altă inovație a tezei. Studiul a oferit un instrument util și accesibil pentru aceste paciente, stabilind un prag specific, determinat prin analiză ROC aplicată pe cohorta proprie. Identificarea acestui parametru hematologic simplu, accesibil și ieftin ca factor de risc independent oferă oportunități de a-l include în algoritmi de stratificare a pacientelor și în luarea deciziilor cu privire la terapia adjuvantă. În acest context, NLR se dovedește a fi un instrument util pentru o evaluare mai amănunțită a prognosticului și pentru ajustarea strategiilor terapeutice în funcție de circumstanțe.

Acest studiu întărește ideea că progresul în oncologia ginecologică depinde de standardizarea procedurilor și adaptarea acestora la specificul fiecărei paciente. O cale necesară pentru a maximiza rezultatele terapeutice este implementarea protocoalelor care includ evaluări imagistice complexe, parametri clinico-biologici și factori individuali de risc. Prin urmare, cercetările din această teză se încadrează într-un efort mai larg de a susține o medicină personalizată care oferă beneficii măsurabile și verificabile pentru persoanele care au fost diagnosticate cu cancer ginecologic.

---

PhD THESIS-SYNOPSIS

# Therapeutic Approaches in Gynecologic Malignancies

---

PhD Candidate: Alexandra Timea **Kirsch-Mangu**

---

PhD Supervisor: **Prof. Dr. Alexandru Irimie**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	<b>3</b>
<b>1. Theoretical foundations in gynecological cancers</b>	<b>7</b>
1.1. Diagnosis and staging – essential elements in the therapeutic strategy	9
1.1.1. Diagnosis and staging in cervical cancer	9
1.1.2. Diagnosis and staging in endometrial cancer	10
1.2. Multimodal therapeutic strategies	11
1.3. Radiotherapy – its role in the multimodal therapeutic strategy	11
1.4. Chemotherapy as a radiosensitizer – its role in the multimodal therapeutic strategy	12
1.5. Brachytherapy – introductory considerations	13
<b>2. Cervical cancer</b>	<b>15</b>
2.1. Current therapeutic strategies	15
2.2. External beam radiotherapy in cervical cancer	17
2.3. The role of brachytherapy – technique and indications	18
2.3.1. Intracavitary brachytherapy	19
2.3.2. Interstitial brachytherapy	20
2.3.3. Hybrid brachytherapy (intracavitary/interstitial)	21
2.3.4. Needle insertion in interstitial brachytherapy – Techniques and protocols	22
2.3.4.1. Transrectal ultrasound	22
2.3.4.2. CT guidance	22
2.3.4.3. CT angiography guidance	23
<b>3. Endometrial cancer</b>	<b>25</b>
3.1. Therapeutic principles according to stage and risk	25
3.2. External beam radiotherapy in endometrial cancer	26
3.3. Exclusive adjuvant brachytherapy	26
3.4. The impact of body mass index on organ-at-risk doses in adjuvant vaginal HDR brachytherapy for patients with early-stage endometrial carcinoma	27
<b>4. Predictive biomarkers in endometrial cancer</b>	<b>29</b>
4.1. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	29
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	<b>30</b>
<b>5. Study 1. CT Angiography-Guided Needle Insertion for Interstitial Brachytherapy in Locally advanced cervical cancer</b>	
5. Aim and objectives	31
6.1. Introduction	33
6.2. Objectives	34
6.3. Materials and methods	34
6.3.6. Statistical analysis	38
6.4. Results	38
6.5. Discussion	45
6.5. Conclusions	47
<b>7. Study 2. Investigation of the impact of body mass index on organ-at-risk doses in adjuvant vaginal HDR brachytherapy for patients with early-stage endometrial carcinoma</b>	<b>49</b>
7.1. Introduction	49
7.2. Objectives	50
7.3. Materials and methods	51
7.4. Statistical analysis	55
7.5. Results	55
7.5. Discussion	61
7.6. Conclusions	63
<b>8. Study 3. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic tool in endometrial cancer among classical prognostic factors</b>	<b>65</b>
8.1. Introduction	65
8.2. Objectives	66
8.3. Materials and methods	66

8.4. Statistical analysis	69
8.4. Results	70
8.5. Discussion	78
8.6. Conclusions	82
<b>9. General conclusions</b>	<b>83</b>
<b>10. Originality and innovative contributions of the doctoral research</b>	<b>85</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>87</b>

**Keywords:** cervical cancer; endometrial cancer; interstitial brachytherapy; adjuvant brachytherapy; CT angiography; body mass index (BMI); neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); prognostic factors; organs at risk (OARs); personalized brachytherapy.

## PUBLICATIONS

**Kirsch-Mangu AT**, Pop DC, Țîpcu A, Andrieș AI, Pașca GI, Fekete Z, Roman A, Irimie A, Ordeanu C. CT Angiography-Guided Needle Insertion for Interstitial Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jun 12;14(12):1267. doi:10.3390/diagnostics14121267. ISI, IF 3.0, PMID: 38928682,PMCID: [PMC11202455](#)

**Kirsch-Mangu AT**, Pop DC, Țîpcu A, Avasi AR, Ordeanu C, Coza OF, Irimie A. Investigating the Influence of Body Mass Index on Organs at Risk Doses for Adjuvant High-Dose-Rate Vaginal Cuff Brachytherapy in Patients with Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Mar 21;15(7):795. doi:10.3390/diagnostics15070795. ISI, IF 3.0, PMID: 40218145,PMCID: [PMC11989086](#)

**Kirsch-Mangu AT**, Țîpcu A, Gâta VA, Pop DC, Fekete Z, Irimie A, Kubelac PM. Neutrophil to Lymphocyte Ratio a Prognostic Tool in Endometrial Cancer Among Classical Prognostic Factors. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Aug 23;15(17):2172. doi: 10.3390/diagnostics15172172. PMID: în curs de înregistrare; PMCID: în curs de înregistrare.ISI. Factor de impact 3.0

## INTRODUCTION

Given their high incidence and substantial effects on survival and patient quality of life, gynecological cancers especially cervical and endometrial cancers—represent a serious public health concern. A multidisciplinary approach is necessary for their efficient management, and brachytherapy is crucial for the adjuvant management of endometrial cancer as well as the treatment of locally advanced cervical cancer. This has a direct impact on clinical outcomes and the standard of medical care. Priorities for treatment personalization and toxicity reduction include improving imaging methods, incorporating anthropometric factors, and identifying biological markers with prognostic value.

## CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Gynecological cancers, especially cervical and endometrial cancer, provide a significant challenge in oncology due to their elevated prevalence, intricate staging, and the necessity for individualized treatment. The treatment of malignant cancers necessitates a multidisciplinary strategy, incorporating surgery, radiation, and medical oncology, in conjunction with thorough imaging and histological assessments.

Brachytherapy is pivotal in the curative treatment of cervical cancer, crucial for local disease management and enhancing survival rates. The advancement of contemporary image-guidance methodologies, especially the application of CT and MRI has facilitated the shift from two-dimensional to three-dimensional planning, permitting more accurate delineation of tumor volumes and organs at danger. The research underscores the imperative of standardizing and optimizing interstitial needle insertion, given that the technique is linked to a risk of hemorrhagic complications in the absence of globally approved guidelines.

In endometrial cancer, adjuvant vaginal brachytherapy is the established standard of care for early-stage illness, demonstrating success in diminishing local recurrences. The variety of clinical and biological aspects, along with patient-specific traits, prompts significant inquiries regarding the adaptation of dosimetry to individual profiles. Obesity, an established risk factor for the onset and advancement of endometrial cancer, has been inadequately studied about its impact on dosimetric parameters in adjuvant brachytherapy.

In addition to technical considerations, there is growing focus on systemic inflammatory biomarkers that can be readily obtained via standard laboratory procedures. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been established as a prognostic indicator in various cancer types; however, information regarding its applicability in endometrial cancer is scarce and inconsistent. Integrating these markers

into risk stratification algorithms could enhance traditional variables (FIGO stage, tumor grade, lymphovascular invasion), leading to more precise risk evaluation and tailored treatment approaches.

Current research in gynecologic oncology focuses on the convergence of technological advancements in brachytherapy, the assessment of anthropometric variables, and the confirmation of straightforward yet clinically significant biological markers. These directives provide avenues for optimizing therapeutic results, minimizing toxicities, and improving patients' quality of life.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

This thesis aimed to investigate modern therapeutic approaches and clinically significant prognostic indicators in gynecological malignancies, emphasizing the function of brachytherapy and biological markers in enhancing treatment efficacy. The study examined both technical and biological dimensions, aiming to include advanced imaging techniques, anthropometric variables, and hematological indicators into patient planning and stratification algorithms.

The initial trial assessed the viability of employing CT angiography (CT-Angio) to direct interstitial needle placement for brachytherapy in cases of locally advanced cervical cancer. This method effectively visualized the anatomical linkages among uterine arteries, ureters, and tumor volume, aiming to enhance procedure safety and minimize hemorrhagic consequences.

The second study examined the influence of body mass index (BMI) on dosimetric parameters in adjuvant vaginal brachytherapy for endometrial cancer. Results indicated that individuals with elevated BMI were administered higher doses to the rectum and sigmoid, implying the necessity for treatment strategies tailored to anthropometric profiles to mitigate late toxicities.

The third study examined the predictive significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in endometrial cancer, utilizing preoperative data derived from standard complete blood counts. A substantial correlation was shown between increased NLR and worse overall survival, independent of other recognized clinicopathological variables, highlighting the potential of NLR as a readily available and economical marker for risk stratification and individualized treatment.

### **Study no 1: CT Angiography-Guided Needle Insertion for Interstitial Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer**

**Aim / Objectives:** To evaluate the feasibility of CT angiography (Angio-CT) in identifying the anatomical relationships between uterine vessels, ureters, and tumor tissue, with the goal of reducing hemorrhagic complications.

**Materials and Methods:** A retrospective study was conducted on a cohort of 44 patients with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation and interstitial brachytherapy at the “Prof. Dr. Ion Chiricuța” Oncology Institute, Cluj-Napoca. All patients underwent pre-brachytherapy Angio-CT to visualize the uterine arteries, ureters, and their relationship to the tumor volume.

**Results:** Angio-CT enabled detailed mapping of the uterine arteries, their branches, and their anatomical relationships with both the tumor and ureters. In all cases, the information obtained facilitated the selection of optimal trajectories for interstitial needles, avoiding vascular risk areas. No major hemorrhagic complications were reported, and the operating team perceived the insertions as safer and more controlled. Moreover, the improved anatomical visualization contributed to more precise treatment planning and increased comfort for patients.

**Conclusions:** Our study demonstrated that Angio-CT is a feasible and useful method for pre-brachytherapy evaluation in cervical cancer. This technique reduces the risk of hemorrhagic events and optimizes interstitial needle placement, with direct impact on treatment quality. Its introduction as a complementary step in brachytherapy planning may improve safety and help standardize the management of complex cases. This represents the first study in Romania to apply such a unique approach, not previously implemented in national or international clinical practice.

### **Study no 2. Investigating the Influence of Body Mass Index on Organs at Risk Doses for Adjuvant High-Dose-Rate Vaginal Cuff Brachytherapy in Patients with Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Single-Center Experience**

**Aim / Objectives:** Obesity is a recognized risk factor for endometrial cancer and is associated with several clinical and therapeutic implications. In radiotherapy—and particularly in brachytherapy—body mass index (BMI) may influence applicator geometry and dose distribution to organs at risk (OARs). The aim of this study was to analyze the extent to which BMI impacts dosimetric parameters in exclusive adjuvant vaginal brachytherapy and to identify possible correlations between obesity and increased doses to the rectum, sigmoid, and bladder.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis was performed on a cohort of 242 patients treated with hysterectomy followed by exclusive vaginal brachytherapy at IOCN. All patients underwent three-dimensional CT-based planning, with contouring of the target volume and OARs according to GEC-ESTRO recommendations. BMI was calculated from weight and height data recorded at the time of surgery, and patients were grouped according to WHO classification. Dosimetric parameters, particularly D90% (dose delivered to 90% of the high-risk clinical target volume) and D2cc (maximum dose received by the most exposed 2 cm<sup>3</sup> of an OAR), were correlated with BMI values using appropriate statistical tests.

**Results:** A significant association was identified between higher BMI and increased doses to the rectum and sigmoid. Obese patients presented higher D2cc values, suggesting an increased risk of late toxicities. In contrast, target volume coverage remained adequate and comparable across BMI categories, indicating preserved oncologic efficacy. However, the observed differences at OAR level highlight the importance of increased attention during treatment planning.

**Conclusions:** Our results indicate that BMI is an anthropometric factor with direct influence on dosimetry in endometrial brachytherapy. Patients with elevated BMI may be exposed to higher risks of late gastrointestinal toxicities, underscoring the need for individualized adjustments in therapeutic planning. Integrating BMI into radiotherapy planning algorithms supports the concept of personalized medicine and contributes to optimizing the balance between efficacy and safety.

### **Study no 3. Neutrophil to Lymphocyte Ratio a Prognostic Tool in Endometrial Cancer Among Classical Prognostic Factors**

**Aim / Objectives:** Identifying accessible, simple, and reproducible biomarkers for patient stratification in endometrial cancer remains an urgent need in oncology practice. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived from routine complete blood counts, has been proposed as an indicator of systemic inflammatory response and the immunologic balance between pro- and anti-tumor activity. The objective of this study was to evaluate the prognostic value of preoperative NLR in overall survival (OS) of endometrial cancer patients and to establish an optimal cutoff through ROC analysis for risk stratification.

**Materials and Methods:** The analysis included 398 patients surgically treated with hysterectomy with or without lymphadenectomy at IOCN. Clinical-pathological data and preoperative complete blood count values were collected for all patients. NLR was calculated as the ratio of absolute neutrophil count to lymphocyte count, and the optimal stratification cutoff was determined via ROC curve analysis. Survival was analyzed using Kaplan–Meier methods and univariate/multivariate Cox regression models.

**Results:** An optimal NLR cutoff of 2.27 was identified. Patients with  $\text{NLR} \geq 2.27$  exhibited significantly reduced OS compared to those with lower values. Multivariate analyses confirmed NLR as an independent prognostic factor, alongside age, lymphovascular space invasion (LVSI), and the presence of distant metastases. Its predictive value remained robust even after adjustment for other established clinical and pathological factors.

**Conclusions:** Our study demonstrates that NLR is an independent inflammatory biomarker with prognostic relevance in endometrial cancer. Given its simplicity, accessibility, and low cost, NLR has the potential to be integrated into preoperative risk stratification algorithms, providing additional information to guide therapeutic decisions. Its use may support the identification of patients requiring closer follow-up or more aggressive adjuvant strategies.

## CONCLUSIONS, ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Gynecological cancers represent a complex field of oncology, where therapeutic success depends on accurate staging, precise planning, and personalized treatment adaptation. In recent years, the integration of advanced imaging technologies and clinical biomarkers into oncological practice has fundamentally reshaped the management of these diseases. Progress in brachytherapy, alongside a deeper understanding of biological and anthropometric factors, opens avenues for safer, more precise, and patient-tailored therapies. This thesis explored innovative therapeutic strategies with a special focus on brachytherapy and prognostic markers in cervical and endometrial cancer. The use of Angio-CT demonstrated the importance of pre-treatment evaluation for improving the safety of interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer, by reducing hemorrhagic complications and enhancing needle placement precision. In endometrial cancer, the systematic analysis of body mass index (BMI) revealed that obese patients tend to receive higher doses to organs at risk, underscoring the need for dosimetric constraints adapted to patient-specific anatomy, thus supporting the concept of personalized brachytherapy. Furthermore, the identification of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as an independent prognostic factor highlighted the potential of simple, accessible, and cost-effective hematological biomarkers to refine risk stratification and guide adjuvant therapy decisions. The originality of this doctoral research lies in several contributions: the first Romanian study to introduce Angio-CT as a pre-brachytherapy tool—an approach not previously addressed in international literature—thereby offering a unique method to increase safety; the first national investigation of BMI-related dosimetric variations in adjuvant

vaginal brachytherapy for endometrial cancer, which emphasized the clinical relevance of adapting treatment planning to patient morphology; and the validation of NLR as a prognostic marker with a population-specific ROC-derived threshold, establishing its role as a practical tool in personalized oncology. Together, these findings demonstrate that progress in gynecological oncology requires not only standardized procedures but also their integration with individual patient-specific factors. This thesis thus contributes to the broader effort of advancing personalized medicine, with tangible benefits for prognosis, treatment safety, and quality of life in patients with gynecological cancers.