

## HIPERPLAZIILE ENDOMETRULUI ȘI ASPECTELE TRATAMENTULUI HORMONAL LOCAL

Sofroni Dumitru - dr. șt. hab. med., Balan Roman - dr. șt. med., Ancuta Eugen - dr. șt. med.,  
Ciornîi A. P. - dr. hab. șt. med., Tripac Irina - dr. șt. med., Guțu Lilian - dr. șt. med.,  
Ciobanu Veronica - dr. șt. med., Roșca S. - dr. șt. med., Eșanu Nicolae  
Institutul Oncologic, Republica Moldova

### Rezumat

Cancerle endometriale se întâlnesc cu aceeași frecvență maximală în două decade: perioada 50-59 ani, care poate fi numită perimenopauzală, și perioada 60-69 ani, cea postmenopauzală. Cancerul perimenopauzal, cum mărturisesc datele obținute, poate avea ca precursori hiperplaziile endometriale, îndeosebi cele atipice, foarte frecvent însoțite de manifestări clinice dishormonale. Al doilea tip de cancer endometrial, cel postmenopauzal, poate avea ca precursor numai hiperplaziile atipice care mai persistă în această perioadă, sau se dezvoltă intru-un endometru aparent atrofic.

Tratamentul hormonal local cu relizing sistem „Mirena” poate fi apreciat ca o alternativă efectivă a tratamentului conservativ sistemic hormonal a stărilor precursore a cancerului endometrial, ce permite a exclude efectele secundare negative specifice pentru tratament cu progestine prolantate și cu agonști de relizing factori, folosite până în prezent.

**Cuvintele-cheie:** hiperplaziile endometriului, cancer endometrial, tratament hormonal local.

### Summary. Endometrial hyperplasia and two pathogenic types of endometrial cancer and treatment aspects.

Endometrial cancers maximum meet with the same frequency in two decades: between 50-59 years, which may be called perimenopause, and between 60-69 years, the postmenopausal. Perimenopause cancer, as data obtained, endometrial hyperplasia may precursors, particularly atypical, very often accompanied by clinical dishormonal manifestations. The second type of endometrial cancer, the postmenopausal, could have only precursor atypical hyperplasia persisting in this period. Hormonal therapy with relizing local system “Mirena” can be considered as an alternative to conservative treatment effective systemic hormonal states of endometrial cancer precursors, which allows to exclude the negative side effects to treatment with specific agonists and progestins prolantate relizing factors used at present.

**Key-words:** endometrial hyperplasia, endometrial cancer, local hormonal treatment.

### Резюме. Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия два патогенные и лечения вопросы.

Раки эндометрия встречаются с той же частотой в двух десятилетиях: между 50-59 лет, который может быть назван перименопаузой, а также между 60-69 лет, в постменопаузе. Перименопаузальный рак, как показывают полученные данные, может иметь такие предшественники, как, гиперплазия эндометрия, особенно атипическая, очень часто сопровождается клиническими дисгормональными проявлениями. Второй тип рака эндометрия, в постменопаузе, может иметь только один предшественник атипическую гиперплазию сохраняющуюся в этот период. Местная гормональная терапия с системой «Мирена» можно рассматривать как альтернативу консервативного лечения предшественников рака, что позволяет исключить негативные побочные эффекты.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, местное гормональное лечения.

### Introducere

În urma cercetărilor complexe, savantul rus Ian V. Bohman emite și argumentează conceptul cu privire la două tipuri patogenice ale cancerului endometrial (Я. В. Бохман, 1972; Я. В. Бохман și col. 1979; 1992). Primul tip patogenic, cel hormonodependent, se constată la pacientele cu hiperplazie atipică a endometrului, care manifestă semne de hiperestrogenie sporită, dereglări ale metabolismului lipidic și glucidic (obezitate și diabet). Această variantă a cancerului endometrial apare în majoritatea cazurilor la femeile din perioada reproductivă, climaterică și de menopauză. Tipul secund de cancer se instalează la persoanele mai vârstnice, în perioada de postmenopauză, la care endometrul frecvent este atrofic, iar dereglările hormonale și cele metabolice nu sunt vădite. Important este faptul că cercetările mai recente vin în sus-

ținerea conceptului celor două tipuri patogenice ale cancerului endometrial. Conform datelor obținute de I.M. Foidart și col.(1997), tipul I de cancer endometrial se întâlnește la femeile aflate în perimenopauză, care manifestă semne de hiperestrogenie sau care au folosit preparate estrogenice; acest tip de cancer este precedat de hiperplazii atât atipice, cât și simple. Tipul II de cancer, conform acestor date, apare în postmenopauză la femeile lipsite de semne vădite ale dereglărilor hormonale și metabolice, într-un endometru atrofic, caracteristic postmenopauzei.

Astfel, până în prezent rămâne neclară istoria naturală a cancerului endometrial de tipul II. Procesul de carcinogeneză în orice epiteliu este constituit din multe stadii, în care schimbările moleculare se reflectă mai mult sau mai puțin asupra aspectului microscopic ale celulei epiteliale și epiteliului în ansamblu. În

endometru hiperplaziile glandulare sunt considerate ca stări precursore cancerului de tipul I și netipice celui de tipul II. Deci, în cel de tipul II schimbările intermediare între endometrul normal și cancer rămân în umbră.

În acest studiu, pe baza cazuisticii proprii, care include 2249 cazuri de diverse leziuni hiperplazice și 392 cancere ale endometrului, am analizat unele relații dintre aceste afecțiuni, de asemenea, frecvența manifestărilor dishormonale la o parte de paciente cu hiperplazii endometriale.

#### Material și metode

În perioada anilor 2010-20130 au fost investigate și tratate în Institutul Oncologic Chișinău 2641 paciente, din care 1923 s-au prezentat cu polipoză endometrală, 223 cu hiperplazie glandulo-chistică, 103 cu hiperplazie atipică, 28 cu hiperplazie atipică asociată cu carcinom incipient și 364 bolnave de cancer endometral. Vârsta medie a pacientelor (tabelul 1) a constituit 44,7 ani pentru cazurile de polipoză, 45,8 ani pentru hiperplazia glandulo-chistică, 47,3 ani pentru hiperplazia atipică, 58,2 ani pentru hiperplazii atipice asociate cu carcinom și 59,4 ani în cazurile de cancer endometral.

Numărul cazurilor cu fiecare tip de leziune endometrală a fost repartizat în funcție de perioada de vârstă (decadă) pentru a analiza relațiile de timp dintre cancerul endometral și precursorii săi. În materialul histologic folosit au fost urmărite relațiile spațiale (asocierile) dintre cancer și diferite tipuri de hiperplazii endometriale.

Tabelul 1.

#### Numărul de cazuri și vârsta medie a pacientelor cu leziuni hiperplazice și cancere endometriale

Tipul leziunii	Numărul de cazuri	%	Vârsta medie (ani)
Polipoză glandulară	1923	72,8	44,7
Hiperplazie glandulo-chistică	223	8,4	45,8
Hiperplazie atipică	103	3,9	47,3
Hiperplazie atipică cu arii de malignizare	28	1,06	58,2
Carcinoame	364	13,78	59,4
În total	2641	100	

La 142 paciente cu leziuni hiperplazice, care au fost spitalizate, tratate, luate la evidență și supuse controalelor repetate, au fost detaliat înregistrate patologiile dishormonale cu scopul de a stabili frecvența acestora.

#### Rezultatele obținute și discutarea acestora

Din datele obținute reiese că vârsta medie a pacientelor constituie 44,7 ani în caz de polipoză, 45,8 ani în caz de hiperplazie glandulo-chistică, 47,3 ani în hiperplazia adenomatoasă atipică, 58,2 ani în hiperplazia atipică cu focare de malignizare, 59,4 ani la bolnavele de cancer. Din aceste date se pot trage două concluzii: 1) o perioadă de peste 10 ani desparte cancerul endometrial de hiperplaziile endometriale inclusiv cele atipice; 2) vârstele medii în toate hiperplaziile, inclusiv cea atipică, puțin diferă. Intervalul de 10 ani și mai mult, conform datelor despre evoluția naturală a cancerului din diverse organe, corespunde perioadei medii de transformare a unei stări precursore sau a precancerului în cancer. Observăm (tabelul 1) acest interval de peste zece ani între vârstele medii ale pacientelor noastre, între cele cu hiperplazie adenomatoasă atipică și cele cu focar de carcinom apărut în hiperplazia atipică. În ceea ce privește variația nesemnificativă a vârstelor medii în loturile cu diferite tipuri de hiperplazii, aceasta poate fi lămurită prin transformarea rapidă în 1-2 ani a unei leziuni în alta mai severă, ce e puțin probabil, sau prin absența acestei transformări, ce nu corespunde opiniilor din literatura de specialitate.

Pentru interpretarea cât mai corectă a distribuției leziunilor endometriale în funcție de vârstă am considerat oportună prezentarea în continuare a dinamicii îmbolnăvirilor în perioadele de vârstă. Din datele prezentate în tabelul 2 constatăm că în circa jumătate de cazuri polipoză (49,86%), hiperplazia glandulo-chistică (58,29%) și hiperplazia adenomatoasă atipică (59,22%) apar în perioada de vârstă 40-49 ani, care corespunde vârstelor medii (44,7; 45,8 și 47,3 ani). Vârful incidenței hiperplaziei atipice cu focare de carcinom (42,85%) se află în următoarea decadă, 50-59 ani, la fel corespunzătoare vârstei medii. Cancerul endometrial este o excepție în această privință, demonstrând două incidente maxime în două perioade de vârstă: 36,74% cazuri în perioada 50-59 și 36,74% cazuri în perioada 60-69.

Prezentarea grafică a dinamicii îmbolnăvirilor în funcție de perioada de vârstă (fig.1) merită o analiză deosebită. Îmbolnăvirile de hiperplazii, inclusiv cea atipică, urmează curbe ascendente, aproape coincidente, începând cu 20-29 ani, cu un maximum la 40-49 ani, apoi urmează o coborâre tot aproape coincidentă până la perioada 50-59 ani.

În perioada următoare 60-69 ani, polipoza și hiperplaziile glandulo-chistice practic dispar, constituind respectiv 3,38% și 3,59% cazuri, dar hiperplaziile atipice rămân numeroase (12,62%), numai ceva mai puțin frecvente ca în decada precedentă, în care au constituit 15,53%. Reducerea

Tabelul 2.

**Repartiția pe grupe de vârstă a pacienților cu hiperplazii și cancer endometrale**

Tipul de leziune	Nr. cazuri	<19 ani		20-29 ani		30-39 ani		40-49 ani		50-59 ani		60-69 ani		70-79 ani		80 ani	
	Vârsta medie (ani)	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Polipoza	44.7	6	0.03	81	4.21	440	22.88	959	49.86	355	18.46	65	3.38	17	0.88	0	0
Hiperplazie glandulo-chistica	45.8	2	0.89	5	2.24	35	15.69	130	58.29	43	19.28	8	3.59	0	0	0	0
Hiperplazie adenomatoasă atipică	47.3	0	0	2	0.19	10	9.71	61	59.22	16	15.53	13	12.62	1	0.97	0	0
Hiperplazie atipică cu focare de carcinom	58.2	0	0	0	0	1	3.57	7	25.00	12	42.85	7	25	1	3.57	0	0
Cancerul (toate formele)	59.4	0	0	0	0	11	2.82	48	12.01	144	36.74	144	36.74	41	10.60	4	1.06

numerică a cazurilor de polipoză și hiperplazie glandulo-chistică este mult mai pronunțată (respectiv de la 18,46% până la 3,38% și de la 19,28% până la 3,59%). Noi nu vedem o altă explicație a dinamicii îmbolnăvirilor de hiperplazii în funcție de vârstă, decât cea de apariție independentă cu o creștere numerică ulterioară aproape egală a polipozei, hiperplaziei glandular-chistice și hiperplaziei glandulare-atipice. O transformare a primelor două în al treilea tip de hiperplazie, cea atipică, nu poate fi exclusă numai după 60 ani, când dinamica incidenței acestora este

divergentă, primele brusc încep să dispară iar ultima persistă la nivel ridicat.

Observăm din fig.1, că cancerul endometral, inclusiv hiperplazia atipică cu focare de carcinom, încep a crește numeric în aceeași perioadă, 30-39 ani, atingând un maximum tot în aceeași decadă, 50-59 ani. În decada ce urmează, 60-69 ani cancerul endometral este la fel de frecvent ca în perioada precedentă, iar hiperplazia atipică cu focare de cancer brusc se micșorează numeric, atingând nivelul minimal de incidență în perioada 70-79 ani. Cancerul ajunge la

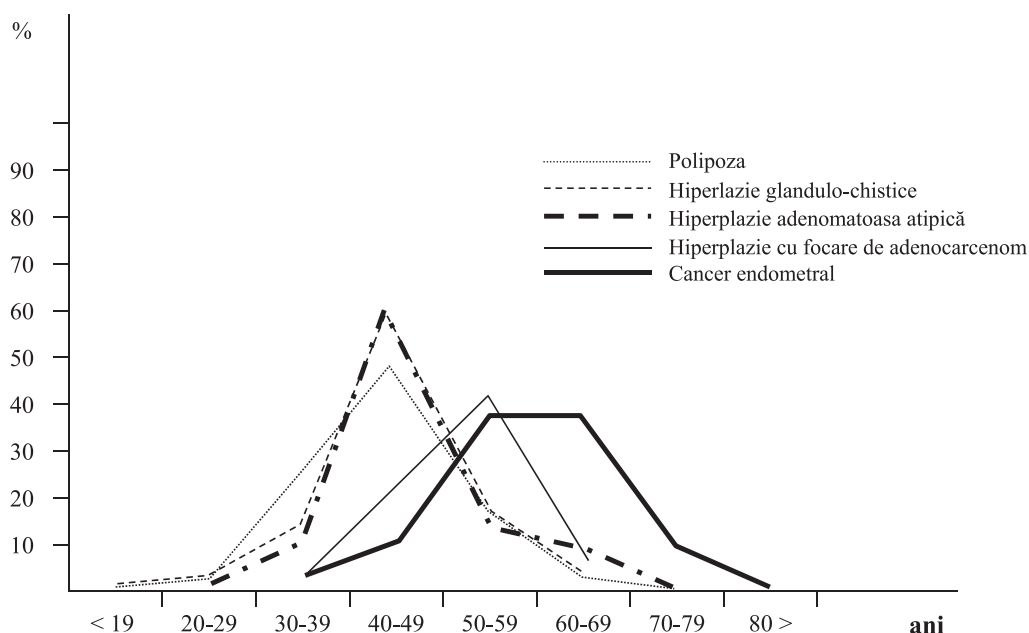


Fig 1. Distribuția procentuală a pacienților cu hiperplazii și cancer endometral în funcție de perioada de vârstă

un atare nivel numai în următoarea perioadă, după 80 ani.

Din aceste date rezultă că hiperplaziile endometriale, inclusiv cea atipică au un peak de maximă frecvență în perioada 40-49 ani; cancerul endometrial ating un maximum în decada 50-59 ani, care este și decada peak-ului hiperplaziilor atipice cu focare de cancer. Faptul absenței unui peak la cancer din cauza trecerii lui cu aceeași frecvență mare în următoarea decadă pare a fi ieșit din comun și cere explicații. N-am putut găsi o altă lămurire decât cea bazată pe conceptul lui Ian V. Bohman despre două tipuri patogenice ale cancerului endometrial. Lipsa peak-ului în fig.1 poate fi lămurită prin interferența a două valori de maximă incidentă, celui al primului tip patogenetic de cancer care mai frecvent se întâlnește în perimenopauză, în perioada 50-59 ani, și celui format de tipul secund, cu maximă frecvență în postmenopauză, deci în perioada 60-69 ani.

Datele noastre indică că hiperplazia atipică este principalul precursor al primului tip patogenetic de cancer: 1) dinamica îmbolnăvirilor de adenocarcinom pe fond de hiperplazie atipică coincide cu dinamica incidenței cancerului endometrial perimenopauzal (fig.1, 2) din 28 paciente cu adenocarcinom pe fond de hiperplazie atipică, 24 s-au aflat în perioada perimenopauzală (50-59ani) și numai patru s-au referit la perioada postmenopauzală (60-69 ani), mai precis, au avut vârstele de 60 ani, 61 ani (2 bolnave) și 65 ani. Deci, se poate spune cu certitudine numai pentru o singură pacientă din 28, că s-a aflat în postmenopauză perioada cancerului de tip secund.

La pacientele cu hiperplazii endometriale simple și atipice manifestările clinice ale schimbărilor în balanța hormonilor steroizi au fost foarte frecvente, la 120 (85%) din 142. În tabelul 3 prezentăm datele cu privire la frecvența manifestărilor dishormonale și a schimbărilor în ficat care este responsabil de metabolizarea hormonilor steroizi. Din tabel se observă că manifestările clinice dishormonale și maladiile hepato-biliare (hepatite, colecistite) sunt mai frecvente la bolnavele de hiperplazie atipică în comparație cu cele care suferă de hiperplazii simple, cu excepția primei menstruații (menarhe) tardive. Schimbările dishormonale s-au întâlnit în diferite combinații, câte 3-5 și mai multe la aceeași pacientă, mult mai frecvent în lotul hiperplaziilor atipice (în 59% cazuri, comparativ cu 37% în hiperplaziile simple).

Din aceste date, se poate trage concluzia că hiperplaziile atipice apar pe un fond dishormonal pronunțat și reprezintă un sol fertil pentru proliferarea celulelor canceroase proaspăt apărute, care relativ rapid, în perioada perimenopauzală, evoluează spre un cancer vizibil cu ochiul neînmarmat. Probabil în prima fază, numită inițiație, mutațiile cu sens cancerigen apărute mai frecvent în antioncogenă p53, observate de F. Xue și col.(1995) în 47,6% cazuri de cancer endometrial, necesită pentru evoluția ulterioară o hiperestrogenie (relativă la vârsta înaintată) pentru stimularea proliferației celulare în organele-țintă la care se referă și endometru. Un nivel scăzut de estrogen nu este însoțit cu o reproducere celulară activă în endometru, condiționând apariția târzie a unui cancer clinic depistabil, numit de Ian V. Bohman "tip secund hormonoindependent de cancer endometrial".

Tabelul 3

**Manifestări dishormonale și afecțiuni hepato-biliare la bolnavii de hiperplazii endometriale**

Patologia	Polipoza și hiperplazia glandular-chistică		Hiperplazia atipică a endometrului	
	Nr. total	%	Nr.total	%
Patologia sistemului hepato-biliar	27	32,14	27	46,55
Diabet zaharat	3	3,57	15	25,86
Obezitate	39	46,42	33	56,89
Schimbări în glanda mamară	3	3,57	3	5,17
Miom uterin	33	39,28	18	31,03
Ovarele polichistice și alte schimbări în ovare	14	16,66	13	22,41
Endometrioza internă	12	14,28	9	15,51
Hirsutism	20	23,80	17	29,31
Infertilitate	14	16,66	11	18,96
Deregulari ale ciclului menstrual, mai mult de 5 ani, și metroragii repetitive	48	57,13	32	55,17
Metroragii disfuncționale repetitive	7	8,33	5	10,34
Menarhe tardiv >= 15 ani	23	27,38	9	15,56

În privința precursorilor cancerului endometrial de tip secund, se poate admite din datele noastre, că în perioada 60-69 ani el poate să apară totuși în interiorul hiperplaziei endometriale, însă numai cele atipice; hiperplaziile simple practic sunt absente în această perioadă de vârstă (vezi fig.1). În perioadele următoare, 70-79 ani și peste 80 ani, hiperplaziile nu se mai întâlnesc, însă cancerul endometrial persistă. În aceste perioade tardive "solul" cancerului este un endometru aparent atrofic. Cancerele endometriale și sporadice pot fi cauzate de unii factori mai puțin frecvenți și pot urma căi mai puțin obișnuite de evoluare. Spre exemplu, proteina beta-catenina joacă un rol foarte important în formarea joncțiunilor intercelulare, alterările ei fiind urmate de dereglarea interrelațiilor celulare inițierea prin aceste dereglări a procesului proliferativ cu apariția ulterioară a cancerului. Cum au constatat J. Risinger și col.(1999), mutațiile genei care codifică beta-catenina pot fi găsite în cancerele endometriale, însă ca eveniment relativ infrecvent.

Studiul nostru a permis a identifica caracteristicile clinico-morfologice ale proceselor hiperplazice, ca precursori de cancer endometrial și eficiența tratamentului hormonal local (MIRENA – relizing sistem intrauterin), ca o posibilă alternativă a tratamentului chirurgical, precum și progestinoterapiei sistemice.

În acest studiu au fost implicate 75 de paciente cu leziuni endometriale hiperplazice în asociere cu adenomioză și mioame uterine cu noduli de dimensiunea până la 3,5 cm în diametru. Din 75 de paciente, la 41 de femei au fost identificați polipi glandulari endometriali, la 27 - hiperplazie chistică glandulară a endometriului, la restul 7 paciente s-a confirmat hiperplaziei atipică a endometriului.

În toate cazurile a fost introdus sistemul „MIRENA”. Din 75 de paciente pe parcurs de 1 an efectul clinic și morfologic pozitiv a fost obținut la 69 de paciente, ce s-a manifestat prin: stoparea metroragiilor (inclusiv din ele la 75% - lipsa eliminărilor sangvinolente ciclice totalmente); micșorarea nodulilor mio-matoși de la 3,5 cm până la 1 cm (în baza examenului ecografic – peste 3, 6 și 12 luni de tratament), inclusiv involuție totală și dispariția focarelor de adenomioză la toate 75 paciente. Efectul morfologic pozitiv a fost confirmat în baza aspiratului endometrului și examenului morfologic, ulterior. care au demonstrat următoarele modificări în endometru: inhibiția proliferării celulare și transformarea secretorie a endometrului, decidualizarea ce a contribuit la efect hemostatic pronunțat și apoptoza cu instalarea atrofiei endometriale constante. Efectele sus menționate au fost obținute către primele 9-12 luni din momentul inserării relizing sistemului intrauterin MIRENA.

Spre regret, în 3 cazuri s-a menționat creșterea mioamelor uterine (posibil au fost progestin sensibile) până la 5 cm diametru ce a impus necesitatea intervenției chirurgicale, în 2 cazuri după 4 luni și 6 luni a căzut steriletul și în 1 caz pacienta a fost luată la histerectomie totală urgentă din motiv a unei hemoragii profuze gr. III ce nu putea fi stopată conservator.

Efecte secundare somatice specifice tratamentului hormonal sistemic pe parcursul tratamentului nu au fost depistate, ce permite a considera aplicarea MIREN-ului un pas nou cu perspectivă importantă ca alternativă tratamentului hormonal sistemic și chirurgical în stările de fon și precanceroase de corp uterin.

### Concluzii:

1. Din vârsta medie a pacientelor reiese că un interval de peste 10 ani desparte cancerul endometrial de hiperplaziile endometriale, simple și atipice; deci hiperplaziile pot fi considerate ca stări precursore cancerului de endometru.

2. Vârsta medie a pacientelor nu se deosebește semnificativ în loturile cu polipoză (44,7 ani), hiperplazie glandulo-chistică (45,8 ani), hiperplazie atipică a endometrului (47,3 ani), ceea ce indică apariția și evoluția independentă a fiecărui tip de hiperplazie, fără de transformarea unei hiperplazii în alta mai severă.

3. Dinamica evoluției cu vârsta a hiperplaziilor simple și atipice coincide până la peak-urile de maximă frecvență în perioada de 40-49 ani cu aceeași diminuare a incidenței în perioada 50-59 ani, perioada când cancerul endometrial evoluat pe fond de hiperplazie atipică atinge vârful de maximă incidență.

4. Cancerele endometriale se întâlnesc cu aceeași frecvență maximală în două decade: perioada 50-59 ani, care poate fi numită perimenopauzală, și perioada 60-69 ani, cea postmenopauzală. Cancerul perimenopauzal, cum mărturisesc datele obținute, poate avea ca precursori hiperplaziile endometriale, îndeosebi cele atipice, foarte frecvent însoțite de manifestări clinice dishormonale. Al doilea tip de cancer endometrial, cel postmenopauzal, poate avea ca precursor numai hiperplaziile atipice care mai persistă în această perioadă, sau se dezvoltă într-un endometru aparent atrofic.

5. Tratamentul hormonal local cu relizing sistem „Mirena” poate fi apreciat ca o alternativă efektivă a tratamentului conservativ sistemic hormonal a stărilor precursore a cancerului endometrial, ce permite a exclude efectele secundare negative specifice pentru tratament cu progestine prolangate și cu agoniști de relizing factori, folosite până în prezent.

**Bibliografie**

1. Бохман Я.В. *Рак тела матки*. Кишинев, «Штиинца», 1972.
2. Бохман Я.В., Пряшников В.А., Чепик О.Ф. *Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия*. Москва, «Медицина», 1979.
3. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневецкий А.С., Волкова А.Т., Максимов С.Я., Чепик О.Ф. *Гормонотерапия рака эндометрия*. Санкт-Петербург, «Гиппократ», 1992.
4. Akoum R. et al. *Gynecological tumors revealing HNCC : analysis of a large Lebanese pedigree*. **IntJGynec Cancer**, 2006, 16(4), p. 1516-1521.
5. Banno K. et al. *Association of HNPCC and endometrial cancers*. **International Journal of Clinical Oncology**, 2004, 9(4), p. 262-269.
6. Xue F., Jiao S., Zhao F. *A study on expression of tumor suppressor gene p53 in endometrial carcinoma*. Chinese J. Obstet. Gynecol., 1995, 30(11), p. 647-650.
7. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. *Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia*. J Gynecol Oncol., 2016, 27(1), p. 8. doi: 10.3802/jgo.2016
8. Yang C.H., Almomen A., Wee Y.S., Jarboe E.A., Peterson C.M., Janát-Amsbury M.M. *An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations*. Cancer Med., 2015, 4(7), p. 1039-50. doi: 10.1002/cam4.445. 2015
9. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. *Diagnosis and management of endometrial hyperplasia*. J Minim Invasive Gynecol., 2012, 19(5), p. 562-71. doi: 10.1016/j.jmig.2012.05.009 2012