

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



***ASPECTE PARTICULARE ALE FERTILITĂȚII POST
TRANSPLANT MEDULAR***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CLAUDIA MEHEDINȚU

Student-doctorand:

DR. MIHAELA NICOLETA PLOTOGEA

București

2019

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ.....	1
1. GENERALITĂȚI.....	2
1.1.FIZIOLOGIA OVARULUI, FOLICULOGENEZA.....	2
1.2.BIOMARKERI DE OVAR.....	10
1.3.MENOPAUZĂ FIZIOLOGICĂ ȘI INSUFICIENȚA OVARIANĂ PREMATURĂ.....	12
1.4.SINDROMUL GENITOURINAR AL MENOPAUZEI.....	17
1.5. TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE.....	20
2. EFECTELE TRATAMENTELOR ANTICANCERIGENE ASUPRA TRACTULUI GENITAL.....	26
2.1. APOPTOZA CELULARĂ MEDIATĂ DE TRATAMENTELE GONADOTOXICE.....	27
2.2. TOXICITATE STROMALĂ MEDIATĂ VASCULAR.....	28
2.3.EFECT INDIRECT ASUPRA FOLICULILOR PRIMORDIALI, „BURNOUT OVARIAN”.....	28
2.4.STRES OXIDATIV.....	31
2.5.IMPACTUL IRADIERII CORPOREALE TOTALE ASUPRA TRACTULUI GENITAL.....	31
2.6.PARTICULARITĂȚILE CLASELOR DE MEDICAMENTE.....	32
3..PREZERVAREA FERTILITĂȚII ÎN CONTEXTUL TRATAMENTELOR ANTICANCERIGENE.....	40
3.1.PREZERVAREA FERTILITĂȚII ÎNAINTEA TRATAMENTULUI ANTICANCERIGEN.....	40
3.1.1.Recoltarea și congelarea ovocitelor sau embrionilor.....	41
3.1.2.Prezervarea fertilității prin crioprezervarea țesutului ovarian.....	43
3.1.3.Transpoziția ovarului.....	46
3.1.4.Particularități în funcție de afecțiunea oncohematologică.....	46
3.2.PREZERVAREA FERTILITĂȚII ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI ANTICANCERIGEN.....	49
3.2.1.Agoniști de GnRH.....	49
3.2.2.AMH recombinat.....	52

3.2.3.Administrarea de AS101 asociată chimioterapiei ovotoxice.....	54
3.3.EVALUAREA FUNCȚIEI OVARIENE ȘI STRATEGII TERAPEUTICE DUPĂ TRATAMENTUL ANTICANCERIGEN.....	56
3.3.1.Evaluarea funcției ovariene ulterior transpantului medular.....	56
3.3.2.Recoltarea și congelarea de ovocite sau embrioni.....	58
3.3.3.Fertilizarea în vitro cu donare de ovocite.....	59
3.3.4.Metode inovatoare de tratament al insuficienței ovariene.....	61
PARTEA SPECIALĂ.....	64
4.METODOLOGIA CERCETĂRI.....	65
4.1.MOTIVAȚIA STUDIULUI.....	65
4.2.SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	66
5.MATERIAL ȘI METODĂ.....	68
5.1.TIPUL STUDIULUI.....	68
5.2.MATERIALE UTILIZATE.....	69
5.3.EVALUAREA ÎNȚIALĂ.....	71
5.4.STUDIUL PROSPECTIV.....	72
5.5.ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR.....	72
6.REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	78
6.1.DEFINIREA LOTURILOR.....	78
6.2.EVALUAREA ÎNȚIALĂ.....	78
6.2.1.Informații generale.....	78
6.2.2.Particularități în legătură cu patologia oncohematologică.....	82
6.2.3.Examen ginecologic.....	94
6.2.4.Examen ecografic.....	104
6.2.5.Analiza rezultatelor paraclinice.....	113
6.2.6.Analiza chestionarelor.....	122
6.3.STUDIUL PROSPECTIV.....	129
6.3.1.Informații generale.....	129
6.3.2.Examen ginecologic.....	132
6.3.3.Analiza chestionarului de menopauză și indexul funcției sexuale.....	136
6.3.4.Examen ecografic.....	144

6.3.5. Analiza datelor paraclinice.....	148
6.3.6. Evaluarea valorilor serice ale hormonului antimullerian.....	153
6.3.7. Evaluarea funcției endocrine ovariene și a potențialului fertil.....	157
6.3.8. Analiza chestionarelor de reproducere după un cancer și al calității vieții în contextul problemelor de fertilitate.....	171
7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	191
7.1. CONCLUZII GENERALE.....	191
7.2. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	197
BIBLIOGRAFIE.....	200
LISTA PUBLICAȚIILOR DIN TEMATICA TEZEI.....	218
ANEXE.....	220

INTRODUCERE

Prezenta lucrare de doctorat a fost gândită și concepută cu scopul principal de a evalua funcția ovariană și potențialul fertil al femeilor tinere supraviețuitoare unui transplant de celule stem hematopioetice. S-a dorit evidențierea unei patologii ginecologice de temut, cu complicații pe termen scurt și lung, și cu un impact profund asupra calității vieții. Insuficiența ovariană, fie ea temporară sau permanentă, este o realitate în contextul tratamentelor anticancerigene. Impactul tratamentelor anticancerigene asupra funcției endocrine și a rezervei ovariene a fost în detaliu analizat, cu punerea în evidență a principalelor mecanisme de acțiune și impactul lor distructiv. Adesea acesta este dificil de evaluat și cunoaște particularități în funcție de fiecare pacientă. De asemenea, acest studiu își dorește să atragă atenția asupra posibilităților de preservare ovariană și a informării pacientei înaintea instituirii tratamentelor anticancerigene, acolo unde acest lucru este posibil. La fel de important a fost considerat și sindromul urogenital asociat disfuncțiilor hormonale. Atrofia vaginală, indiferent de severitate, asociază dificultăți în relațiile personale, în viața intimă și reduce suplimentar calitatea vieții prin scăderea încrederii în sine.

PARTEA GENERALĂ

Fiziologia ovarului, Foliculogeneza, Biomarkerii de ovar

Ovarele sunt organele reproductive ale femeii care găzduiesc ovulele și sunt responsabile de producția de hormoni sexuali și de eliberarea ovulelor necesare pentru reproducere. [1] O trăsătură definitorie ce caracterizează capacitatea de reproducere în rândul femeilor o reprezintă ciclicitatea, caracteristică atât creșterii și maturării foliculare, dar și procesului de selecție al foliculului dominant. [2] Foliculii ovarieni se formează în perioada intrauterină și doar aproximativ 400-500 reușesc să ajungă la maturitate și să atingă momentul ovulației. Foliculogeneza se desfășoară la nivelul corticalei ovariene, fiind un ansamblu organizat de proliferări celulare și citodiferențieri. Sunt descrise în literatură 8 clase de foliculi, iar în funcție de mecanismele fiziologice de activare și maturizare este considerat că de la stadiul inactiv până la un folicul secundar sunt necesare aproximativ 290 de zile, corespunzător la 10 luni/cicluri menstruale regulate. Etapele de dezvoltare, după clasa a treia, se desfășoară mult mai rapid. Creșterea până la clasa a cincea este de aproximativ 65 de zile, iar ulterior încă 20 de zile până

la stadiul de folicul preovulator. Pentru a fi vizibili ecografic, la dimensiuni de peste 2 mm, corespondent clasei 5, sunt necesare 355 de zile, clasa din care sunt selectați foliculii dominanți. iar ulterior pentru a atinge stadiul preovulator încă 15-20 de zile. [3]

Evaluarea cantitativă a rezervei ovariene, a funcționării endocrine a ovarului și a potențialului fertil se realizează utilizând biomarkerii de ovar. În prezent nu există un standard clar stabilit în ceea ce privește cuantificarea potențialului fertil, însă demersurile științifice realizate în această direcție au permis elaborarea de biomarkeri ovarieni care să ghideze productiv evaluarea clinică și paraclinică. [4] Evaluarea calitativă atât a rezervei ovariene, cât și a potențialului fertil sunt însă dificil de realizat, depinzând de mulți factori și cu particularități legate de fiecare pacientă. [5,6] Aceștia se pot împărți în: markeri statici, determinați pe durata fazei foliculare precoce, preantrale – estradiol (determinat în ziua 3 a ciclului menstrual), FSH, inhibină B, AMH [7]; markeri dinamici: teste de stimulare având la bază clomifen-citrat, gonadotropine și analogi de GnRH [8] și markeri ecografici: numărarea foliculilor antrali – AFC și volumul ovarian – determinați prin ultrasonografie transvaginală. [9]. La momentul actual AMH-ul alături de AFC reprezintă cei mai preciși markeri noninvazivi ai evaluării rezervei ovariene având în vedere tiparul lor relativ stabil de-a lungul vieții reproductive, corelat invers proporțional cu vârsta pacientei. [6] Aceștia reflectă cel mai bine atât cantitatea cât și calitatea foliculilor primordiali, implicit a rezervei ovariene funcționale în ansamblu. Dintre aceștia, AMH-ul este considerat cel mai stabil marker bazal, în timp ce FSH-ul, inhibina B și estradiolul nu stabilesc aceleași raporturi de corelație cu vârsta sau cu rezerva ovariană. [10]

Menopauză fiziologică și insuficiența ovariană prematură

Menopauza este un proces biologic natural ce se instalează frecvent la o vârstă cuprinsă între 49 și 52 de ani. Intervalul poate însă prezenta limite mai largi, între 46 și 56 de ani, cu diferențe populaționale, determinate genetic, geografice, rasiale și legate de nivelul de dezvoltare, social și economic. Menopauza fiziologică apare atunci când în principiu toți foliculii ovarieni dispar, cu toate că literatura descrie un număr de 1000 de foliculi care rămân la nivel ovarian și de care organismul nu dispune. [11,12] Menopauza prematură sau insuficiența ovariană prematură (IOP) este definită ca și sistarea funcției ovariene, atât endocrin cât și reproductiv înainte de vârsta de 40 de ani. Incidența reală a acestei afecțiuni este dificil de apreciat, literatura apreciind o incidență de 1 până la 5 % din populația generală, cu toate că în prezent procentul este mult mai ridicat. Criteriile de diagnostic includ astfel: vârsta sub 40 de

ani, cel puțin 4 luni de amenoree și două niveluri ridicate (≥ 25 UI/L) ale FSH-ului la determinări repetate la minim o lună distanță între ele. [13,14] La nivel endocrin vom găsi și valori ridicate ale LH-ului, asociate cu scăderea estradiolului. Ecografic, ovarele sunt greu vizualizate, cu volumul redus sub 2 ml și fără foliculi. Un alt marker utilizat în diagnostiul IOP este valoarea serică a hormonului antimullerian (AMH). Acesta scade până la limita detecției, fiind caracteristică lipsei de foliculi în stadii de dezvoltare, secretați de AMH, la nivelul corticalei ovariene. [15,16]

O categorie aparte o reprezintă IOP apărută iatrogen. Insuficiența ovariană sau menopauza prematură indusă iatrogen apare în urma intervențiilor chirurgicale ginecologice sau tratamentelor pentru afecțiunile maligne. IOP apărută ca și consecință a tratamentului anticancerigen cunoaște caractere temporare sau permanente. Țesutul ovarian este unul din cele mai sensibile la acțiunea chimioterapiei și radioterapiei, iar limitarea rezervei ovariene cu imposibilitatea recuperării acesteia atrage după sine aspecte particulare ale funcției genitale endocrine și reproductive ulterior tratamentului anticancerigen. [17,18] Clasele de medicamente utilizate în tratamentul afecțiunilor neoplazice induc alterări mai mult sau mai puțin extensive asupra țesutului ovarian în special, și asupra sistemului genital în general. Agenții utilizați au acțiuni diferite asupra tractului genital, însă în marea lor majoritate se asociază cu reducerea rezervei ovariene în diferite grade. În evaluarea calitativă și cantitativă a funcționării endocrine și a potențialului fertil se iau în considerare vârsta, afecțiunea oncologică, tipul de medicamente și doza cumulativă a acestora, rezerva ovariană anterioară și post tratament. Această afecțiune, chiar dacă are caracter iatrogen, cunoaște o creștere a incidenței în special datorată creșterii supraviețuirii pacienților oncologici. [19] Incidența maximă a menopauzei iatrogene este asociată procedurii de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH). În cadrul protocolului de transplant, tipul de medicamente, dozele utilizate (cu efect sterilizant asupra populației celulare din măduva osoasă) și, uneori, includerea iradierii corporeale totale (ICT), fac ca riscul de IOP și menopauză definitivă să afecteze aproximativ 80 până la 100% dintre paciente. [20]

Sindromul genitourinar al menopauzei

Menopauza, cu toate că este un proces fiziologic, poate asocia diverse semne și simptome clinice deranjante atât în perioada de tranziție, cât și după instalarea acesteia. Cele mai comune sunt reprezentate de simptomele vasomotorii. [21]. Cu cât este mai brutal modul de instalare, așa cum se întâmplă în cazul IOP induse de tratamentele gonadotoxice sau post

excizie chirurgicală bilaterală ovariană, cu atât și simptomele sunt mai agresive. Acestea se explică prin deprivarea bruscă a organismului de estrogen, principala sursă a acestui hormon fiind țesutul ovarian, alături de scăderea nivelurilor de hormoni androgeni. [22]

Aproape simultan cu apariția simptomatologiei vasomotorii, femeile dezvoltă sindromul genitourinar al menopauzei ce definește și caracterizează semnele și simptomele asociate cu modificările fizice și funcționale ale tractului genital. Acestea afectează vulva, vaginul și tractul urinar inferior. [23] Alături de simptome generale, precum uscăciunea vaginală, arsură și iritație locală, scăderea secreției fiziologice și modificării pH-ului vaginal, SGUM determină apariția tulburărilor sexuale și urinare. Tulburările sexuale includ scăderea lubrefierii, dureri, disconfort, dispareunie și sângerare postcoitală, iar cele urinare – disurie, infecții urinare recurente și micțiuni imperioase. [24] El este direct implicat în viața intimă a femeilor, iar modificările menopauzale afectează profund intimitatea, sexualitatea și calitatea vieții femeilor. Sindromul genitourinar este mai frecvent și sever în cazul menopauzei precoce, în special în cea iatrogenă, iar tratamentul aduce îmbunătățiri semnificative atât în cazul simptomatologiei, cât și în ceea ce privește calitatea vieții femeilor tinere, frecvent semnificativ scăzută. [25] Tratamentul constă în administrarea substituției hormonale sistemice și locale, iar acestea din urmă pot conține estrogen, progesteron, testosteron și DHEA (dehidroepiandrosteron), cu rezultate semnificative în ceea ce privește testosteronul și DHEA în îmbunătățirea calității țesuturilor și vieții sexuale a femeilor. [26]

Transplantul de celule stem hematopoietice

Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) implică perfuzia intravenoasă de celule stem autologe sau alogene, colectate din măduva osoasă, sângele periferic sau sângele cordonului ombilical în vederea restabilirii funcției hematopoietice la pacienții a căror măduvă osoasă hematogenă sau al căror sistem imunitar este deteriorat sau transformat malign. [27] El este cea mai bună metodă de consolidare a tratamentului sau o abordare terapeutică cu potențial curativ într-un număr variat de afecțiuni hematologice maligne sau nonmaligne. [28] În cazul în care este utilizat pentru afecțiunile maligne, regimul preprocedural sau terapeutic urmărește atât inducerea imunoablației, suficient cât să prevină rejecția grefei, cât și limitarea maglinității. Dacă în trecut erau utilizate protocoalele cu doze mari de iradiere și chimioterapie cu toxicitate ridicată, în prezent a fost pus în evidență impactul reacției imunologice a grefei în ceea ce privește eficiența procedurii de transplant. Aceasta a permis utilizarea regimurilor cu intensitate

redușă și a făcut posibilă utilizarea terapiei la pacienții în vârstă sau cu comorbidități. Intensitatea protocoalelor de condiționare în vederea transplantului de celule stem variază substanțial, ea fiind aleasă în funcție de fiecare pacient. [29] Complicațiile pe termen scurt și lung ale acestuia sunt reprezentate de efectele adverse acute și cronice, precum cele digestive (greață, vărsături, mucozita generalizată, diaree), pulmonare (pneumonie interstițială, fibroză pulmonară idiopatică, scăderea capacității pulmonare), renale, oculare, tiroidinere (hipotiroidism sau tiroidită autoimună), dermatologice, ginecologice (insuficiență ovariană prematură) și neoplasmele secundare. [30]

Efectele tratamentelor anticancerigene asupra tractului genital

Impactul tratamentului anticancerigen asupra fertilității feminine depinde de mai multe factori, printre care vârsta la care este instituit, alături de rezerva ovariană preexistentă, antecedentele patologice ginecologice și intervenții chirurgicale pe ovar, eventual asociate cu scăderea adițională a rezervei ovariene. [31] De asemenea, afectarea tractului genital este asociată și cu afecțiunea neoplazică, tipul de agenți utilizați, includerea iradierii corporeale totale în protocol, precum și durata administrării și doza cumulativă a acestora. Mecanismul de acțiune este diferit în funcție de clasa de tratament, însă rezultatul final este pierderea foliculilor primordiali și atrofie ovariană. Afectarea funcției ovariene este atât la nivel folicular, cât și la nivelul funcției endocrine a ovarului, cu scăderea producției de hormoni specifici și efectele secundare generale asociate. [32,33]

Mecanismul prin care se produce distrugerea foliculară ovariană cunoaște mai multe căi de acțiune, și anume: toxicitate directă, toxicitate stromală/vasculară, efectul indirect asupra foliculilor primordiali, cunoscută sub numele de „burnout” ovarian, și stres oxidativ la nivel ovarian. Gonadotoxicitatea depinde astfel de fiecare clasă de medicamente în parte, cu variații inclusiv ale agenților din aceeași clasă terapeutică. Cuantificarea distrugerii și afectării funcției ovariene este determinată de timpul de expunere și asocierea claselor de agenți. Marea majoritate a agenților citotoxici determină leziuni la nivelul ADN-ului, ceea ce declanșează un proces complex prin care celula încearcă să repare traumatismul creat. În cazul în care acest lucru eșuează, se induce apoptoza celulară. Afectarea ovarului, în special, și a tractului genital în general, crește în cazul în care este asociată iradierea corporeală totală chimioterapiei. [34] În ceea ce privește efectul gonadotoxic, transplantul medular este recunoscut cu agresivitatea maximă, iar riscul de insuficiență ovariană atinge 70-100 %. Iradierea corporeală totală are cel

mai mare efect distrugător asupra tractului genital, iar marea majoritate a pacientelor (frecvent 100%) expuse asociază menopauză definitivă ulterior procedurii prin distrugerea frecvent totală a rezervei ovariene. Alături de impactul asupra funcției endocrine și reproductive, iradierea se asociază cu reducerea volumului uterin, scăderea distensibilității cavității uterine și reducerea grosimii endometrului, creșterea riscului de avort, nașteri premature și greutate scăzută a copiilor la naștere. [35]

Prezervarea fertilității în contextul tratamentelor anticancerigene

Terapiile antineoplazice, prin expunere la chimioterapie agresivă, asociată sau nu cu radioterapie pelvină sau generalizată, au ca și efect secundar afectarea temporară sau permanentă a funcției ovariene. Având în vedere numărul predeterminat și limitat al rezervei ovariene, prezervarea a unui număr cât mai mare de foliculi ovarieni a devenit o prioritate înaintea instituirii sau în timpul tratamentelor antineoplazice. [36] Impactul chimioterapiei asupra tractului genital depinde de vârsta pacientei, diagnosticul neoplazic, protocolul de tratament, aici fiind incluse tipurile de medicamente, timpul de expunere și dozele acestora, indicația de iradiere, precum și antecedentele personale patologice ginecologice.

Pentru femeile ce urmează a fi expuse unui tratament agresiv cu efecte dovedite ovotoxice, informarea în legătură cu prezervarea fertilității se consideră obligatorie. Protejarea fertilității se poate realiza înaintea, în timpul sau ulterior tratamentelor anticancerigene.

Tipurile de prezervare ovariană anterior tratamentului includ congelarea de ovocite sau embrioni, recoltarea de țesut ovarian și transpoziția ovarului. Există și procedee experimentale precum maturarea în vitro a ovocitelor și ovar uman artificial. Factorul definitoriu în alegerea tipului de prezervare ovariană îl constituie timpul până la inițierea tratamentului anticancerigen. [37] Tipurile de prezervare ovariană cunosc particularități și legate de afecțiunea oncohematologică, iar leucemia acută ridică cele mai mari probleme atât legate de timpul insuficient procedurii de stimulare ovariană cu recoltarea de ovocite, cât și datorită prezenței celulelor maligne în fragmentele de țesut prelevate cu risc de recădere în cazul reintroducerii fragmentelor de ovar.

În timpul chimioterapiei, variantele de prezervare sunt mult limitate, fiind influențate de efectul medicamentelor asupra foliculilor, cu inducerea leziunilor de ADN și recoltarea de ovocite compromise. [38] Cercetările au încercat să dovedească eficiența unor diferite clase de medicamente ce pot fi administrate în același timp cu tratamentul anticancerigen. Una dintre

acestea este reprezentată de analogii de GnRH, cu eficiență nedovedită de toate studiile, dar care pare să aibă un oarecare efect protector. Alte două clase de medicamente, încă în studii experimentale pe animale de laborator, însă cu rezultate promițătoare, sunt reprezentate de AMH recombinat și un imunomodulator-AS101. [39,40,41] Utilizarea și eficiența clinică a ultimelor două rămâne să fie confirmată sau infirmată de cercetările viitoare pe subiecți umani.

Ulterior tratamentului anticancerigen, în vederea evaluării funcției genitale au fost luați în considerare markerii rezervei ovariene și ai funcționării aparatului genital, și anume FSH-ul bazal, estradiolul, AMH-ul, Inhibină B, precum și evaluarea ecografică a ovarului prin numărarea foliculilor antrali. [42] În cazul în care fertilitatea nu a putut fi preservată înaintea instituirii tratamentului anticancerigen, opțiunile ulterioare sunt limitate și rezultatele nu sunt promițătoare. Evaluarea funcției ovariene este recomandat să fie făcută la minim 6-9 de la terminarea tratamentului anticancerigen. [43] În prezența unui nivel scăzut de AMH sau de foliculi antrali, se poate încerca o stimulare ovariană cu înghețarea ovocitelor sau a embrionilor, iar în absența lui se poate opta pentru tehnicile de reproducere umană cu ovocite donate. Printre tehnicile inovatoare de tratament ale insuficienței ovariene premature se regăsește utilizarea transplantului de celule stem ce ar putea induce apariția de celule germinative primordiale. [44]

PARTEA SPECIALĂ

Scopul și obiectivele studiului

Lucrarea de față își are ca și obiectiv principal evaluarea funcției ovariene reziduale și apariția sarcinilor ulterior procedurii de transplant medular. Evaluarea prezintă particularități în ceea ce privește determinarea potențialului fertil, mai ales din punct de vedere calitativ. Se poate observa că metodele de evaluare sunt limitate, nu prezintă certitudini și sunt, nu de puține ori, influențate de factori externi și interni necuantificabili.

De asemenea, cercetarea își propune evidențierea în rândul personalului medical a patologiei ginecologice, în special a insuficienței ovariene premature asociate tratamentelor anticancerigene, cu complicații pe termen scurt și lung și cu afectare profundă asupra calității vieții. Se urmărește și impactul asupra tractului genital inferior prin evaluare clinică și utilizarea unui chestionar specific, cu obiectivarea patologiei atrofice, a gradului de afectare a funcției sexuale, intime și de cuplu.

Ca și obiectiv secundar, se dorește evidentierea posibilităților de preservare ovariană și a informării pacientei înaintea instituirii tratamentelor anticancerigene, cu particularitățile fiecărui caz și a disponibilității legate de procedurile și tehnicile serviciilor de reproducere umană asistată.

Ca și ultim obiectiv, însă cu importanță deosebită, este determinarea și cuatificarea impactului subfertilității sau infertilității asociate atât tratamentelor anticancerigene inițiale, cât și procedurii de transplant medular, asupra calității vieții pacientelor.

Material și metode

Lucrarea reprezintă un studiu clinic prospectiv, observațional și intervențional cu durata de 5 ani, în perioadă 2014 – 2019 și care s-a desfășurat în cadrul Secției de Obstetrică Ginecologie a Spitalului Clinic “Nicolae Malaxa”, cu ajutorul Departamentului de Transplant Medular din cadrul Institutului Clinic “Fundeni” din municipiul București. Au fost incluse 76 de paciente, împărțite în două loturi. Primul lot a inclus un lot de 38 de paciente diagnosticate cu o afecțiune oncohematologică care a necesitat efectuarea procedurii de transplant de celule stem hematopoietice ca și consolidare a tratamentului. Lotul control de 38 de paciente sănătoase, a fost ales pe criterii de vârstă, mediu de proveniență și nivel de educație, pentru a putea face o analiză a datelor și a evalua obiectiv funcția ovariană și gradul de afectare a acesteia ulterior tratamentului gonadotoxic.

Criteriile de includere au presupus vârsta între 20 și 35 de ani, iar pacientele din primul lot au fost la cel puțin un an de la efectuarea procedurii de transplant, în remisiune completă, stabile din punct de vedere al afecțiunii hematologice.

Criteriile de excludere au inclus complicații majore, insufiențe ale unor aparate și sisteme vitale, boală de tip grevă contră gardă de tip acut sau cronic neremisă sau controlată medicamentos, malignități secundare sau concomitente și insuficiență ovariană prematură anterior diagnosticului hematologic pentru primul lot, respectiv diagnosticată în lotul de control.

Materiale utilizate

Pentru examinarea pacienților au fost utilizate următoarele: materiale necesare examinării ginecologice clinice, kituri de recoltare, seruri test pentru determinarea valorilor hormonale, chestionare specific și ecograf cu sonda transvaginală. Chestionarele utilizate în cadrul studiului au adus informații în legătură cu diferite simptome și cu impactul acestora

asupra stării fizice și psihice. Acestea sunt: chestionarul de menopauză (simptome generale), indexul funcției sexuale, reproducerea după un cancer și calitatea vieții persoanelor cu probleme de fertilitate.

A fost realizată o evaluare inițială, fiind urmărite caracteristici generale, precum vârsta, mediul de proveniență, nivel de educație, condiții de muncă și evenimente cu puternic impact psihologic, precum și date preluate din istoricul personal fiziologic și patologic. De asemenea s-a realizat evaluarea clinică și paraclinică a tractului genital și a funcției ovariene, tiroidiene și adițional, au fost utilizate două chestionare, cel de menopauză și indexul funcției sexuale. [45]

Studiul prospectiv - Evaluările ulterioare s-au efectuat la o distanță de 1 an, respectiv 3 ani de la cea inițială, pacientele fiind astfel la 2, respectiv 4 ani de la momentul efectuării transplantului. În ceea ce privește aceste două evaluări, au fost analizate date obținute din consultul ginecologic și evaluarea ecografică a aparatului genital legate de funcția endocrină și reproductivă a ovarului, evoluția valorilor hormonale, a scorurilor chestionarelor de menopauză și indicele funcției sexuale. S-a realizat o analiză comparativă a indexului funcției sexuale în urma tratamentelor administrate. În plus de acestea, au fost analizate datele din alte două chestionare: reproducerea după un cancer și calitatea vieții persoanelor cu probleme de fertilitate. [46,47] Scopul acestor chestionare a fost să determine impactul infertilității sau subfertilității asupra stării fizice și psihice a pacientei, a relațiilor de cuplu și a calității vieții în general.

Analiza statistică a datelor

Rezultatele au fost analizate și comparate cu cele existente în literatura de specialitate. Valorile aferente variabilelor urmărite în această lucrare de doctorat au fost stocate inițial în Microsoft Excel și ulterior exportate într-o bază de date statistică SPSS. Datele au fost preluate cu suita de aplicații din Microsoft Office 2016 (Microsoft Word 2016 – aranjarea și adunarea tuturor datelor, Microsoft Excel 2016 – pentru unele grafice și tabele) și IBM SPSS Statistics 20 (programul în care s-a realizat analiza statistică și o mare parte din rezultatele obținute). Analiza statistică a cuprins atât rezultate de analiză descriptivă, cât și inferențială.

Rezultate și discuții

În urma analizării lotului de transplant, se poate observa că nivelul de educație superior este predominant, precum și distribuția în mediul urban, cu factor de impact $p < 0.001$, datele se pot observa în Figura 1.

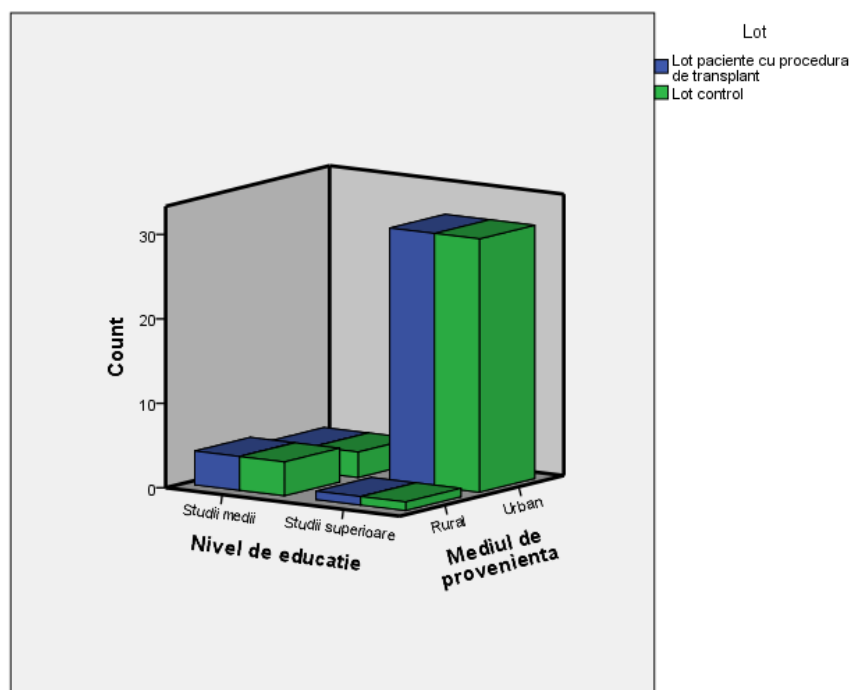


Figura 1. Analiza descriptivă în funcție de nivelul de educație și mediul de proveniență

În ceea ce privește starea civilă, în urma analizei reiese că în lotul de transplant predomină statutul de necăsătorit comparativ cu lotul control, cu semnificație statistică $p = 0,005$.

Au fost urmărite condițiile de viață, precum mediul stresant la locul de muncă sau de viață. Nu a fost pusă în evidență o diferență semnificativă, însă în ceea ce privește evenimentele cu puternic impact emoțional, s-a observat că paciențele din lotul de transplant au relatat mult mai frecvent evenimente negative în viața lor, cu semnificație statistică, $p = 0.039 < 0,05$, Tabel 1.

		Lot		Total
		Lot pacienți cu procedură de transplant	Lot control	
Eveniment cu puternic impact emoțional	Nu	23	32	55
	Da	15	6	21
Total		38	38	76

Tabel 1. Eveniment cu puternic impact emoțional * Lot Crosstabulation

Analiză indicației hematologice pentru care s-a efectuat procedura de transplant medular a evidențiat 5 tipuri de afecțiuni, cu o incidență maximă a leucemiei acute, în principal cea limfoblastică, cu un procent de 36,8%, respectiv 28,9% leucemia mieloblastică și limfomul Hodgkin, regăsit într-un procent de 23,7%, Figura 2. Leucemia acută limfoblastică a avut o incidență maximă la persoanele tinere, în grupa de vârstă 20-27 ani, iar cea mieloblastică în grupa 28-32.

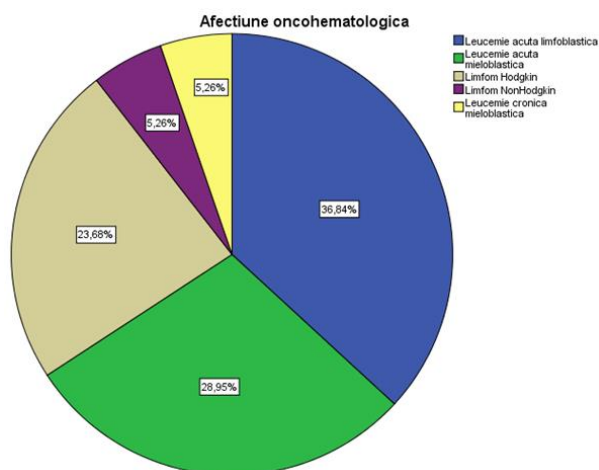


Figura 2. Prevalența tipurilor de boli oncohematologice în primul lot.

Pacientele ce alcătuiesc primul lot au fost în proporție de 100% expuse la chimioterapie gonadotoxică, ca și parte componentă a tratamentului anticancerigen. Procedura de iradiere corporeală totală, ca și parte componentă a protocolului de transplant medular, a fost realizată la 3 din cele 38 de paciente, și anume 2 cazuri în leucemia acută limfoblastică și în singurul caz de leucemie cronică mieloblastică.

Istoricul ginecologic al pacientelor nu a arătat diferențe fiziologice sau patologice semnificative în loturile analizate, cu excepția numărului de nașteri comparativ între loturi, după cum se observă în Tabelul 2.

	Nașteri / nașteri anterior chimioterapiei		Total
	Nu	Da	
Lot paciente cu procedură de transplant	32	6	38
Lot control	19	19	38
Total	51	25	76

Tabel 2. Nașteri / nașteri anterior chimioterapiei Crosstabulation

Analizând datele obținute de la pacientele din primul lot, expuse la agenți gonadotoxici incluși atât în etapele inițiale de tratament, cât și în protocolul de transplant medular, din Tabelul 3. se poate observa că o procedură de preservare a fertilității a fost realizată în cazul a doar 4 paciente din cele 38, iar diagnosticul a fost limfom Hodgkin. Toate cele 4 paciente la care a fost realizată recoltarea de ovocite au apelat singure la serviciile de reproducere umană asistată, informația fiind obținută din surse adiacente personalului medical și nu aveau nașteri anterioare diagnosticului malign.

		Prezervarea fertilitatii anterior chimioterapiei		Total
		Nu	Da	
Afectiune oncohematologică	Leucemie acută limfoblastică	14	0	14
	Leucemie acută mieloblastică	11	0	11
	Limfom Hodgkin	5	4	9
	Limfom NonHodgkin	2	0	2
	Leucemie cronică mieloblastică	2	0	2
Total		34	4	38

Tabel 3. Tipul de afecțiune oncohematologică și Prezervarea fertilității anterior chimioterapiei

Prima evaluare a constatat tulburări vasomotorii prezente la 29 paciente, confirmate prin chestionarul de menopauză. Aceste simptome relatate de paciente au fost corelate cu toate semnele clinice și paraclinice de insuficiență ovariană, incluzând absența menstruațiilor spontane, reducerea dimensiunilor uterului, anexelor, atrofia endometrului, lipsa foliculilor antrali ovarieni și modificările locale.

Examenul clinic și paraclinic al aparatului genital a prezentat modificări statistice importante comparative ale primului lot cu cel control, lot în care nu s-au pus în evidență patologii. Din punct de vedere al vârstei, dimensiunile scăzute ale organelor genitale interne asociate cu restul modificărilor de tip insuficiență ovariană au fost regăsite cu incidență crescută în cazul pacientelor din grupa de vârstă 28-32 de ani comparativ cu 20-27 de ani, confirmând efectul protector al vârstei în ceea ce privește rezistența la chimioterapie și având semnificație statistică. (Figura 3)

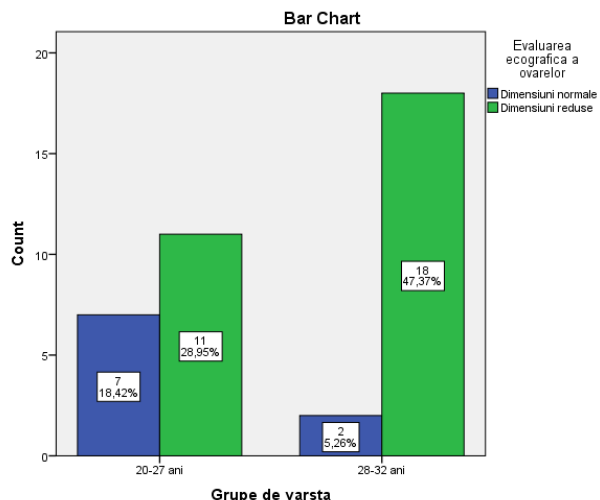


Figura 3. Evaluarea clinică și ecografică a corpului uterin pe grupe de vârstă în primul lot.

În ceea ce privește numărul de foliculi antrali, la prima evaluare acesta a fost găsit normal ecografic la 35 din cele 38 de paciente din lotul control, iar la restul de 3 în număr redus. În primul lot, la 14 paciente în număr redus sau foarte redus, iar la celelalte 24 nu au fost vizualizați foliculi antrali, Figura 4.

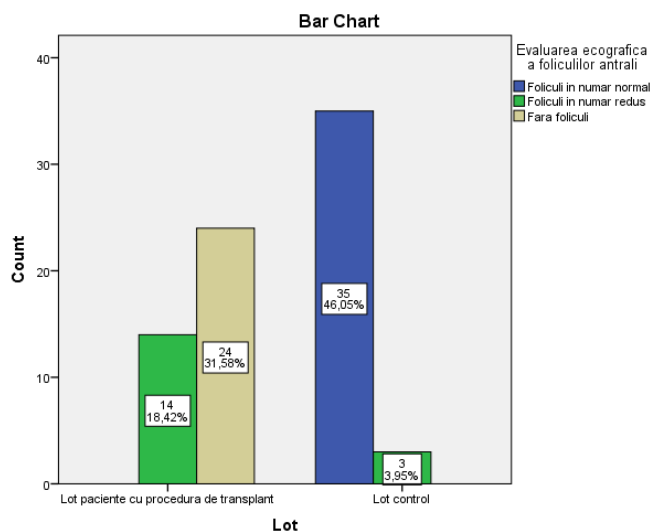


Figura 4. Aspectul ecografic al foliculilor antrali.

Inclusiv la pacientele cu menstruații spontane, 9 dintre ele, aceștia au fost în număr redus.

Evaluarea funcției ovariene a fost făcută atât ecografic, cât și utilizând markerii paraclinici de ovar, consecutiv examinării clinice ginecologice. Markerii de ovar utilizați au fost reprezentați de valorile serice de FSH, LH, Estradiol, Progesteron și AMH, iar în plus a fost testată funcția glandei tiroide și valoarea prolactinei. Acestea au fost recoltate în faza foliculară,

iar pentru FSH și LH, valori peste 25 mUI/ml, respectiv estradiol sub 20 pmol/L au fost considerate anormale. Rezultatele se pot observa în tabelul 4, cu modificări patologice semnificativ statistice în primul lot, care de altfel se corelează cu restul rezultatelor anormale observate la variabilele analizate.

Variabile	Lot paciente cu procedura de transplant (n=38)	Lot control (n=38)	Semnificatie statistica (p)
FSH, [mUI/mL]	71,89±35,19	9,47±2,08	<0,0001
LH, [mUI/mL]	38,73±18,28	5,65±2,03	<0,0001
Estradiol, [pmol/L]	57,57±72,2	160,57±52,05	<0,0001
Progesteron, [nmol/L]	0,6±0,95	1,4±0,81	<0,0001
Prolactina, [μUI/mL]	437,76±115,07	426,36±111,84	0,663
AMH, [ng/mL]	0,36±0,56	3,08±1,04	<0,0001

Tabel 4. Valorile medii ale biomarkerilor de ovar.

AMH, principalul biomarker de ovar, este util atât în aprecierea funcției endocrine ovariane, dar mai ales în evaluarea rezervei ovariane. Analizând datele, se constată că în grupul control valoarea medie a AMH-ului este 3,08 comparativ cu 0,36 în lotul expus la agenți gonadotoxici, mult redus și cu semnificație statistică, $p < 0,0001$.

Restul analizelor paraclinice nu au prezentat modificări semnificative, cu excepția patologiei tiroidiene care a fost găsită cu o incidență crescută în cazul iradierii corporeale totale.

Vulvovaginita atrofică, consecință a hipoestrogenemiei locale, a fost găsită la prima evaluare la 29 de paciente, la 19 în formă severă și la 10 ca și formă moderată, Tabel 5. Modificările locale au fost îmbunătățite atât de administrarea sistemică de substituție hormonală, dar mai ales de preparatele locale pe baza de dehidroepiandosteron (DHEA).

		Vulvovaginita atrofică			Total
		Absentă	Moderată	Severă	
Lot	Lot paciente cu procedură de transplant	9	10	19	38
	Lot control	38	0	0	38
	Total	47	10	19	76

Tabel 5. Tipuri de vulvovaginită atrofică

Aceste modificări au fost confirmate de scorurile obținute la chestionarul indexului funcției sexuale, În Tabelul 6 se pot observa rezultatele obținute în urma evaluării răspunsurilor pacientelor la întrebările chestionarului. Acestea au fost analizate atât din punct de vedere al valorii patologice, scor 26, cât și comparativ pe loturi. Valorile sunt patologice în primul lot, corelate cu gradul de atrofie și cu semnificație statistică comparativ cu lotul control.

Indexul funcției sexuale								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Lot paciente cu procedură de transplant	38	13,36	7,009	1,137	11,05	15,66	7	28
Lot control	38	33,63	1,777	,288	33,05	34,22	30	36
Total	76	23,49	11,399	1,308	20,89	26,10	7	36

Tabel 6. Valorile medii obținute la chestionarul funcției sexuale.

În ceea ce privește studiul prospectiv, au fost urmărite caracteristici generale care nu au prezenta modificări sau diferențe statistice.

Modificări au fost prezente în legătură cu starea civilă, după cum se poate observa în Figura 5. Rezultatele sunt semnificativ statistice atât comparativ pe loturi, cât și în primul lot unde s-a observat că un număr redus de paciente și-a schimbat starea civilă. Numărul ridicat de femei necăsătorite din primul lot este determinat atât de afecțiunea neoplazică, cât și de infertilitatea sau subfertilitatea asociată, alături de complicațiile locale reprezentate de dispareunie și tulburări ale vieții intime și de cuplu.

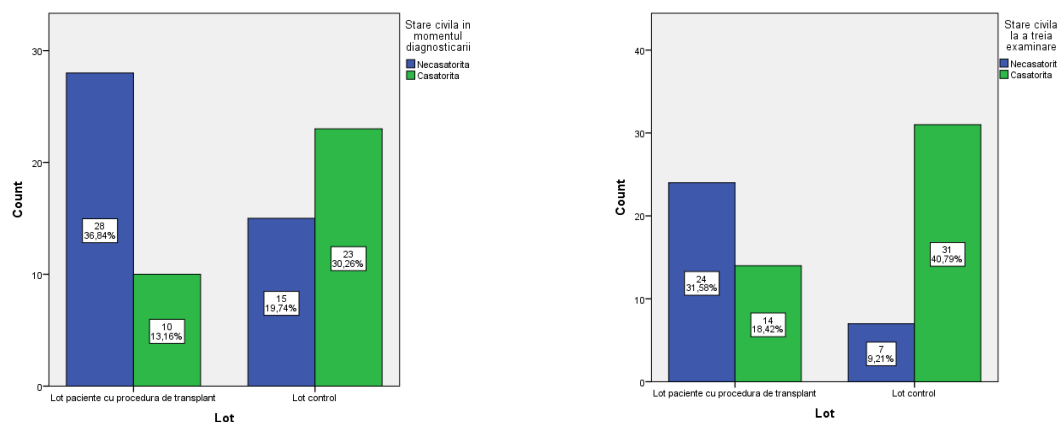


Figura 5. Analiza comparativă a stării civile între loturi și progresiv.

Examenul ginecologic efectuat la următoarele vizite nu a relevat modificări pe parcursul studiului în ceea ce privește aspectul clinic și paraclinic. În primul lot, menstruația și-a păstrat caracterul spontan la 9 paciente, care de altfel le prezentau și inițial, însă nu a revenit spontan la nicio pacientă care la prima evaluare nu prezenta menstruații. Tratamentul de substituție hormonală (TSH) a fost instituit la 24 paciente cu apariția unor sângerări de privație, regulate și cu îmbunătățirea aspectului endometrului, celelalte refuzând medicația sau având contraindicații relative. Tulburările vasomotorii, prezente la 29 de paciente inițial, au fost regăsite doar la 5 paciente la a doua examinare și în cazul a două la a treia examinare, ele au fost ameliorate de adminstrarea substituției hormonale sistemice, estro-progestativă.

În ceea ce privește vulvovaginita atrofică, la lotul control nu se constată modificări comparativ cu evaluarea inițială. În primul lot, examenul clinic constată reducerea vulvovaginitei atrofice severe, de la 50% la 2,63%, respectiv 0% la ultima examinare. Se poate observa că atrofia moderată scade de la 26,32% la 10,53%, respectiv 0%, Figura 6. Prezența semnelor atrofice ușoare se constată a fi de 68,42% la a doua examinare și 81,58% la ultima. Îmbunătățirea semnelor și simptomelor asociate hipoestrogenemiei și hipoandrogenemiei locale de la nivelul introtusului vaginal, vulvei și vaginului sunt asociate atât substituției hormonale sistemice, cât și administrării locale de DHEA. [48] Analizată frecvența infecțiilor tractului genital inferior, având în vedere modificările locale asociate hipoestrogenemiei caracteristice insuficienței ovariene premature, comparativ între cele două loturi, se constată o creștere în cadrul primului lot, supus la tratament anticancerigen. Infecția virală cu HPV comport un caracter și evolutiv cu progresia mai rapidă către stadii avansate.

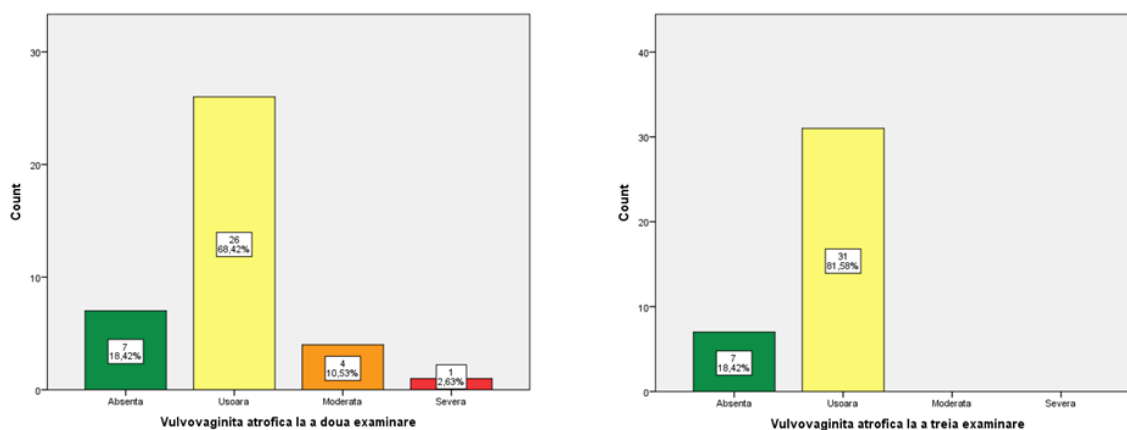


Figura 6. Analiza prospectivă a vulvovaginitei atrofice în primul lot.

Ameliorarea modificărilor locale în urma tratamentului specific a fost confirmată de scorurile obținute la chestionarul privind funcția sexuală, Figura 7. Dacă la evaluarea inițială limita inferioară a scorului obținut au fost de 7, la ultima examinare se constată un scor minim de 20, cu mult superior celor anterioare și cu semnificație statistică demonstrată de toate testele utilizate, $p < 0,001$. Aceste îmbunătățiri sunt corelate cu administrarea de DHEA, care a fost prezent la toate pacientele după a doua examinare și care are rezultatele locale inclusiv în absența substituției sistemice.

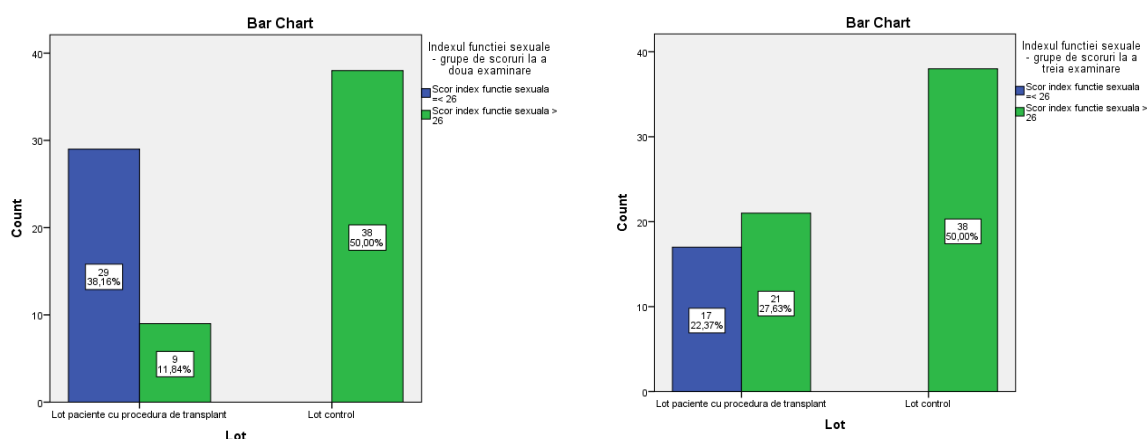


Figura 7. Indexul funcției sexuale comparativ pe loturi la a doua și a treia evaluare.

Examenul ecografic prin ultrasonografie transvaginală nu a arătat modificări semnificative ale corpului uterin și anexelor de-a lungul evaluărilor. Endometrul a fost regăsit atrofic la 5 paciente cărora nu le-a fost administrate substituție hormonală sistemică. Nu au existat modificări patologice în lotul control, iar diferențele au prezentat semnificații statistice în ceea ce privește aspectul ecografic comparativ între loturi.

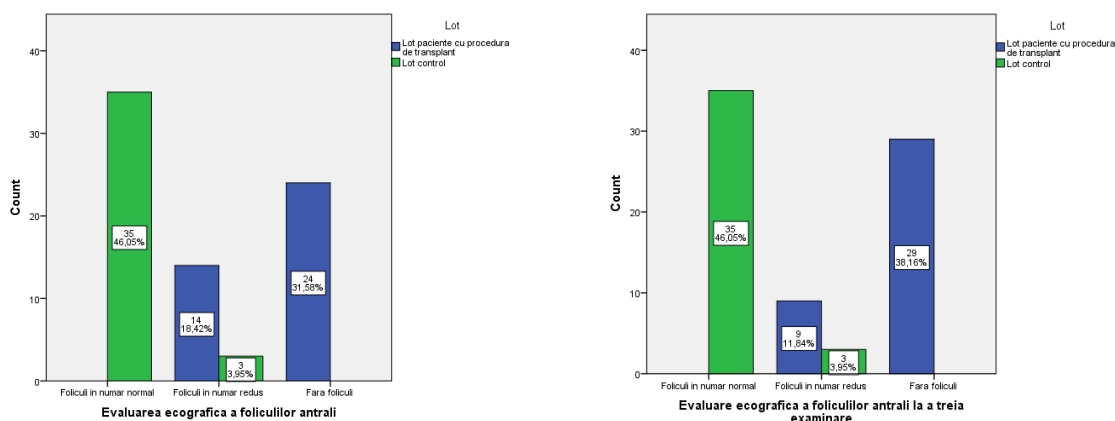


Figura 8. Aspectul ecografic comparativ al foliculilor antrali în loturile analizate.

Aspectul foliculilor ovarieni antrali a prezentat însă modificări. Se observă în Figura 8, că pacientele care nu au prezentat inițial foliculi ovarieni nu prezintă nici ulterior. La 5 paciente, la care inițial NFA a fost foarte redus, se constată absența ulterioară a foliculilor antrali. Acestea nu au prezentat menstruații spontane și probabil imaginea ecografică a fost asociată unor foliculi blocați în stadii de dezvoltare.

Astfel, în lotul supus la tratamente gonadotoxice, doar un număr de 9 paciente, în procent de 23,68%, prezintă foliculi antrali evidențiabili ecografic – semn al funcționării endocrine și potențial fertile a ovarului. La un procent de 76,32% nu se constată prezența semnelor ecografice ale funcționării ovariene, iar lipsa menstruațiilor sugerează insuficiența ovariană definitivă. Figura 9. descrie prospectiv aspectele ecografice obținute pe parcursul studiului.

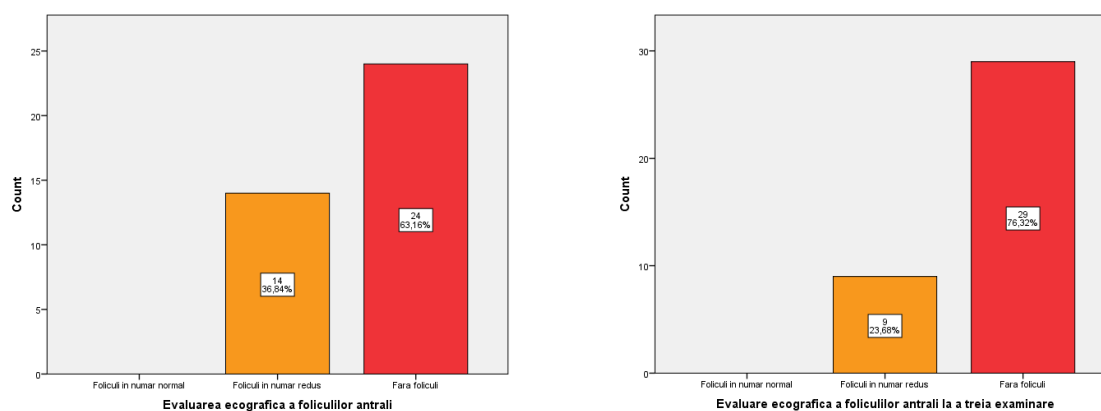


Figura 9. Aspectul ecografic al foliculilor antrali în primul lot.

În ceea ce privește analizele hormonale, în urmă evaluării serice a FSH, LH, Estradiol, Progesteron și Prolactinei nu au fost observate modificări semnificative. Aceștia și-au păstrat valori ridicate, caracteristice perioadei postmenopauzale la pacientele fără semne clinice de funcție ovariană. Atât nivelul biomarkerilor ovarieni, cât și cel al AMH-ului și aspectul ecografic al ovarului evaluat prin dimensiuni și numărarea foliculilor antrali au fost analizați repetat. Acest aspect are în vedere mecanismele fiziologice de activare și maturizare ale foliculilor primordiali. Este considerat că de la stadiul inactiv până la un folicul secundar sunt necesare aproximativ 290 de zile, corespunzător la 10 luni/cicluri menstruale regulate. [4] AMH reprezintă indirect rezerva ovariană și este considerat un biomarker eficient și informativ în vederea evaluării funcției endocrine a ovarului și într-o măsură mai mică a potențialului fertil.[5]

Valoarea serică a AMH-ului în lotul expus la tratamente gonadotoxice a fost 0,36, 0,28, respectiv 0,21, după cum se poate observa în Tabelul 7. Acesta prezintă o scădere în cazul

pacientelor cu funcție reziduală, la care inițial acesta a prezentat valori detectabile. În cazul a 18 paciente, aceasta a fost nedetectabilă de la prima evaluare și s-a menținut. La 11 paciente au fost găsite valori foarte mici inițial, fără corespondența în evidentiarea vreunei forme de funcționare ovariană (prin prezența menstruațiilor sau a valorilor normale în cazul celorlalți biomarkeri ovarieni). Ulterior acestea au fost nedetectabile, atât la a doua, cât și la a treia evaluare.

Descriptives									
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Valoare serică Hormon Antimullerian	Lot paciente cu procedură de transplant	38	,3600	,56154	,09109	,1754	,5446	,01	1,60
	Lot control	38	3,0868	1,04911	,17019	2,7420	3,4317	,90	5,10
	Total	76	1,7234	1,60694	,18433	1,3562	2,0906	,01	5,10
Valoare serică Hormon Antimullerian la a doua examinare	Lot paciente cu procedură de transplant	38	,2847	,48828	,07921	,1242	,4452	,01	1,50
	Lot control	38	2,9632	1,02335	,16601	2,6268	3,2995	,80	4,90
	Total	76	1,6239	1,56578	,17961	1,2662	1,9817	,01	4,90
Valoare serică Hormon Antimullerian la a treia examinare	Lot paciente cu procedura de transplant	38	,2155	,40161	,06515	,0835	,3475	,01	1,20
	Lot control	38	2,8158	,98818	,16030	2,4910	3,1406	,70	4,70
	Total	76	1,5157	1,50804	,17298	1,1711	1,8603	,01	4,70

Tabel 7. Evoluția valorilor serice medii ale AMH pe parcursul studiului.

Valorile AMH-ului sunt semnificativ statistic reduse în primul lot, expus la gonadotoxici, comparativ cu lotul control $p < 0,001$.

Evaluarea funcției ovariene și a potențialului fertil a reprezentat principalul obiectiv al acestui studiu. La ultima evaluare, se poate constata din figuri că, analizând ambele loturi, la 46,05% a fost observată o funcție normală. În 15,79% funcția a fost semnificativ redusă, iar în 38,16% s-a constatat eșecul ovarian prematur. (Figura 10)

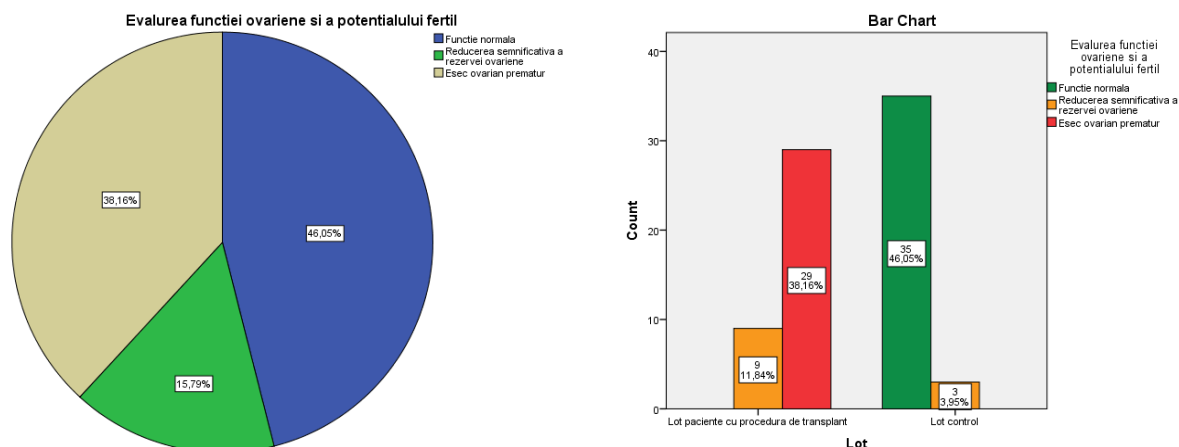


Figura 10. Evaluarea funcției ovariene comparativ pe loturi la ultima examinare.

Analizând primul lot, cel al femeilor supuse la procedura de transplant medular cu chimioterapie gonadotoxică și, eventual, iradiere totală, un procent de 76,32% a fost declarat cu insuficiență ovariană prematură/menopauză iatrogenă, rezultatele pot fi observate în Figura 11.

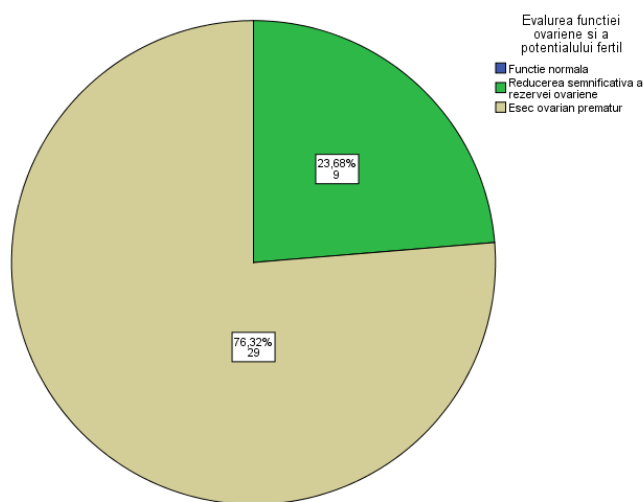


Figura 11. Evaluarea funcției ovariene în primul lot la ultima examinare.

În ceea ce privește sarcinile(nasterile) obținute în loturile analizate, se poate observa din Tabelul 8. că 9 paciente au înregistrat nașteri în primul lot comparativ cu 19 în al doilea, cu semnificație statistică.

		Lot		Total
		Lot paciente cu procedură de transplant	Lot control	
Nașteri la a treia	Nu	29	19	48
examinare	Da	9	19	28
Total		38	38	76

Tabel 8. Incidența nasterilor la a treia examinare.

În primul lot, cu procedură de transplant medular, sarcini spontane au fost raportate la 4 paciente. În celelalte 5 cazuri de sarcini raportate în primul lot, trei au fost obținute ulterior procedurii de preservare a fertilității și două utilizându-se ovocitele donate, iar din al doilea lot nicio pacientă nu a efectuat vreo procedură de reproducere umană asistată, Figura 12.

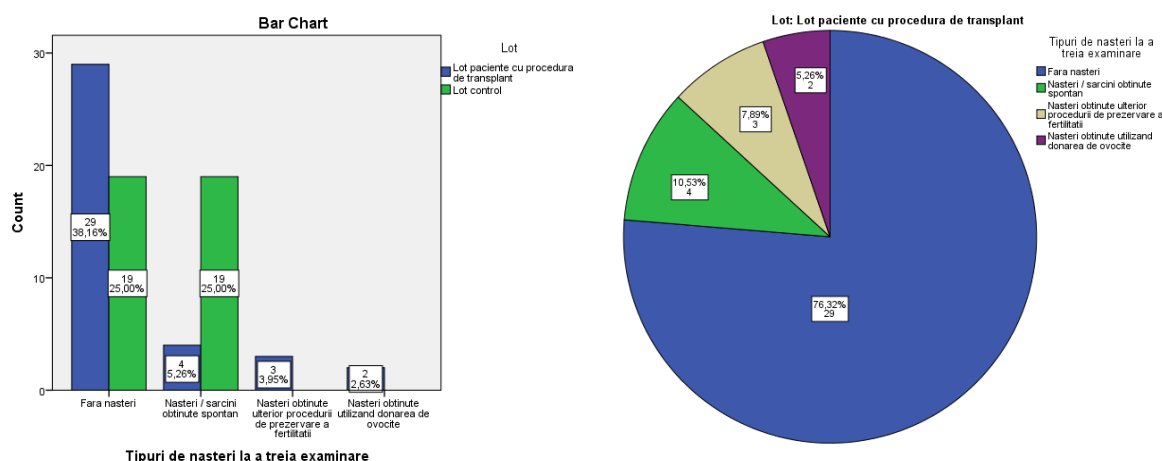


Figura 12. Tipuri de nașteri obținute în loturile analizate.

În primul lot marea majoritate, 29 de paciente, au fost diagnosticate cu insuficiență ovariană prematură definitivă. În cazul acestora, funcția endocrină a ovarului nu a fost evidențiată la niciuna din cele trei examinări, cu rezervă ovariană absentă prin evidențierea unor valori nedetectabile ale AMH-ului, absența menstruațiilor și elevarea celorlalți biomarkeri. Se poate observa corelația statistică cu semnificație, $p=0,002<0,05$, astfel că, cu cât AMH este mai mic, cu atât și probabilitatea obținerii unei sarcini este mai mică. Această devine nulă în cazul în care valoarea serică a biomarkerului ovarian este nedetectabilă. [32] Nu există nicio corelație

a valorii AMH-ului și obținerea de sarcini prin serviciile de reproducere umană asistată în cazul existenței prezervării ovariene, cu embrioni viabili și de bună calitate, respectiv cu sarcinile obținute cu ovocite donate. [44] Valorile disproporționale ale AMH ului corelate cu funcția endocrină și potențialul fertil pot fi observate în Figura 13.

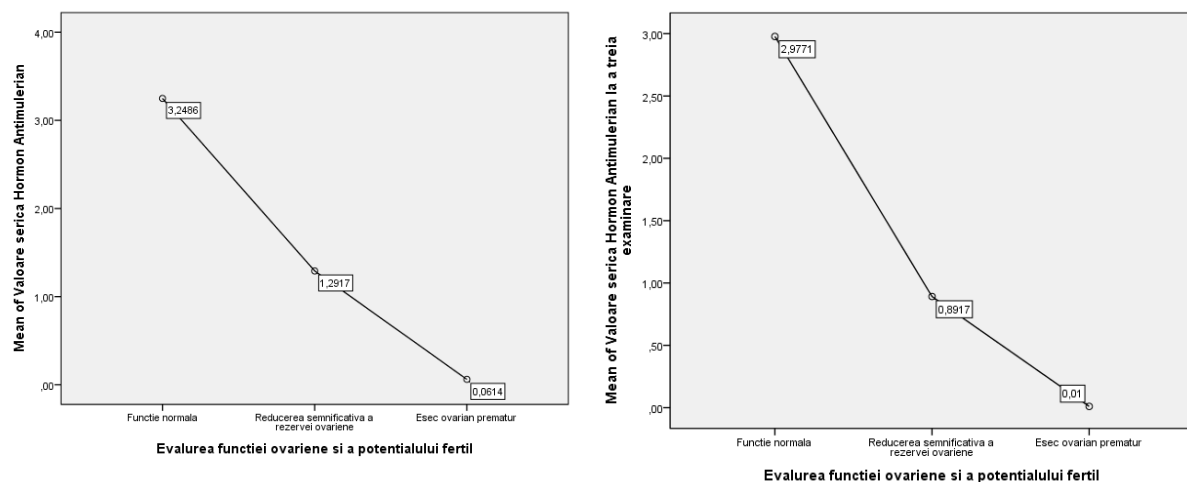


Figura 13. Analiza prospectivă a valorii medii de AMH și funcția ovariană.

Nu au putut fi găsite corelații statistice în ceea ce privește asocierea cu tipul de afecțiune oncologică, însă se constată o asociere între efectuarea procedurii de iradiere corporeală totală și incidența insuficienței ovariene premature, în toate cele 3 cazuri în care această procedura a fost inclusă în protocolul de transplant, indiferent de vârsta pacientei, s-a constatat eșec ovarian prematur și valori nedetectabile ale AMH-ului, respectiv ridicate ale SFH, LH și scăzute ale estradiolului și foliculilor antrali.

În cazul pacientelor cu funcție reziduală se poate observa că valoarea medie a AMH-ului a fost de 1.32 la prima evaluare și a coborât la 0,87, în timp ce la celelalte femei, fără menstruații spontane sau valori hormonale normale, aceasta a fost de 0,06 la prima evaluare iar ulterior 0,01, frecvent nedetectabilă. În primul lot valoarea maximă serică de AMH a fost de 1,2 ng/mL, cu mult valorile lotului control și comparativ cu populația generală. Mai mult decât atât, doar 4 paciente au avut valori peste 1 ng/mL, la celelalte 5 rezultatele la ultima fiind inferioare. Acest aspect este de luat în seama având în vedere că majoritatea protocoalelor de reproducere umană asistată apreciază rezultatele superioare atunci când valorile AMH sunt peste 1 ng/mL.

În ceea ce privește evaluarea funcției ovariene și potențialului fertil al pacientelor, a fost analizată corelația dintre starea civilă a pacientelor și dificultățile în relațiile personale asociate problemelor de fertilitate, pacientele cu insuficiență ovariană și cu imposibilitatea obținerii unei

copil biologic prezentând dificultăți în ceea ce privește relațiile personale comparativ cu cele la care s-a evidențiat o funcție reziduală. Analizând primul lot, există o corelație semnificativ statistică cu starea civilă, $p < 0,001$.

Statusul reproductiv este un marker important în determinarea calității vieții femeilor supraviețuitoare unui cancer. Impactul afecțiunii neoplazice este independent crescut de un diagnostic de menopauză indusă iatrogen. Limitarea, în cazul unei funcții reziduale, sau imposibilitatea obținerii unei sarcini spontan, cel puțin nu cu materialul genetic propriu, afectează profund și ireversibil calitatea vieții persoanelor tinere. Informarea legată de fereastra reproductivă, de tehnicile de preservare a fertilității ulterior chimioterapiei, alături de momentele optime, sunt direct proporționale cu obținerea unei sarcini și creșterea calității vieții. Tehnicile de reproducere umană asistată oferă în acest moment posibilitatea obținerii unei sarcini cu donare de ovocite. [44] În ceea ce privește această procedură, un procent destul de ridicat, 55,26%, au confirmat că vor lua în calcul.

Impactul afecțiunii neoplazice, transplantului medular și complicațiilor ginecologice asociate au fost analizate utilizând chestionarele de reproducere după un cancer și al calității vieții în contextul problemelor de fertilitate, completate de pacientele din primul lot atât la a doua, cât și la ultima evaluare. Aceste chestionare au fost analizate atât descriptiv, cât și corelate între ele, dar și cu diferite variabile precum nașteri, fie anterior fie ulterior, preservarea fertilității, funcția reziduală ovariană și valoarea AMH-ului, insuficiență ovariană posttransplant, dificultăți în relațiile personale și starea civilă actuală.

În ceea ce privește chestionarul legat de reproducerea după un cancer, valorile obținute la toate evaluările sunt ridicate și asociază un impact semnificativ al statusului reproductiv posttransplant asupra aspectelor particulare urmărite că la a doua evaluare, scorul mediu a fost de $62,47 \pm 7,13$, iar la ultima evaluare scorul a scăzut la $60,32 \pm 8,15$. Evoluția favorabilă la a treia evaluare este probabil asociată cu scăderea ușoară a acestui impact și cu acceptarea evenimentelor negative survenite. Al doilea chestionar, privind calitatea vieții în cazul infertilității sau subfertilității, are valoarea medie obținută la 2 ani de $84,39 \pm 13,78$, respectiv $87,42 \pm 14,1$ la 4 ani, Figura 15 a și b.

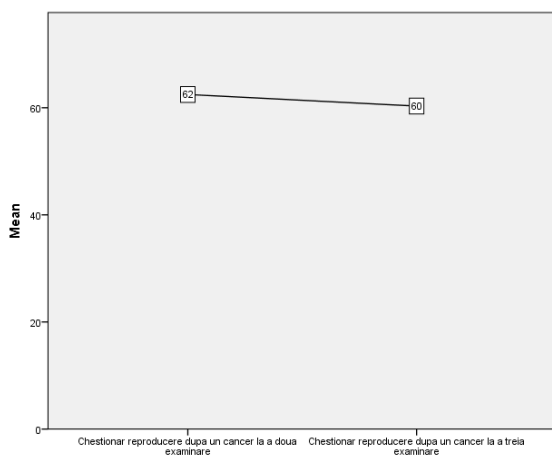


Figura 15 a. Analiza proectivă a scorurilor obținute la cele două evaluări ale chestionarului legat de reproducerea după un cancer.

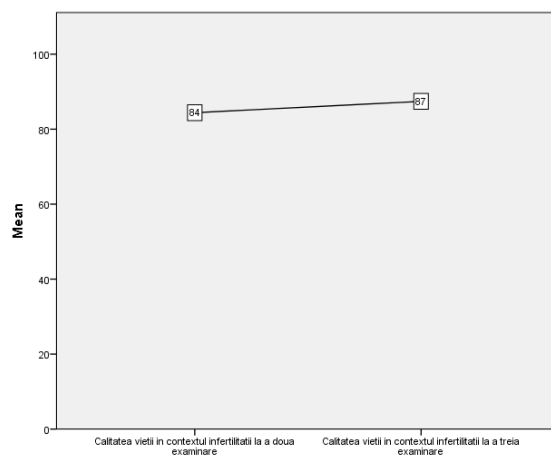


Figura 15 b Analiza proectivă a scorurilor obținute la cele două evaluări ale chestionarului privind calitatea vieții la pacientele cu probleme de fertilitate.

Analizând corelația dintre cele două chestionare, se poate observa o legătură invers proporțională, corelată și cu semnificație statistică $p < 0,001$. Cu cât scorul de la primul chestionar a fost mai ridicat, cu atât calitatea vieții, respectiv scorul obținut la cel de-al doilea chestionar, a fost mai mare, așa cum poate fi observat în figura 16.

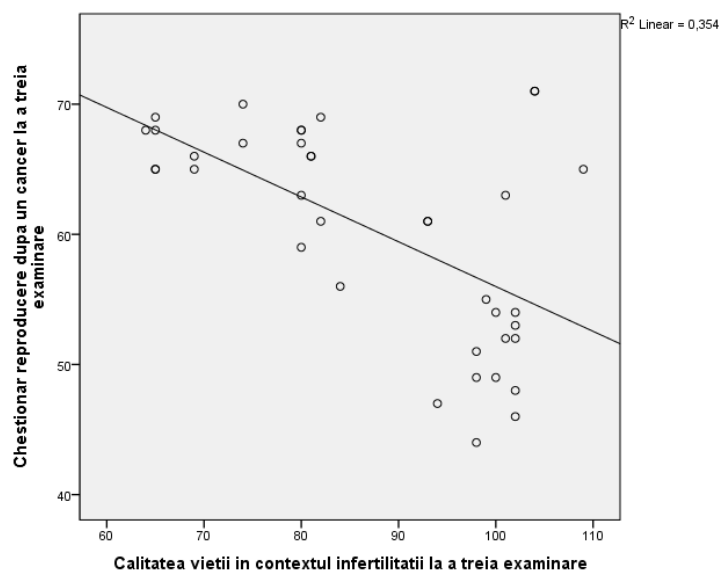


Figura 16. Reprezentarea grafică corelată a scorurilor obținute la cele două chestionare.

În ceea ce privește prezența sau absența nașterilor anterior diagnosticul oncologic, se constată o corelație semnificativ statistică atât cu primul chestionar, $p = 0,009 < 0,05$, precum și

cu al doilea $p=0,001<0,05$. Corelații similare au fost observate și în cazul sarcinilor și nașterilor ulterior tratamentului anticancerigen, cu $p=0,003<0,05$ în ceea ce privește chestionarul legat de reproducerea după un cancer și $p=0,001<0,05$ pentru calitatea vieții asociată problemelor de fertilitate. Ca și în cazul sarcinilor anterioare, scorurile obținute au fost mai bune în cazul femeilor cu nașteri, indiferent de modul lor de obținere. Analizând valorile obținute la cele două chestionare cu preservarea fertilității, nu se constată corelații semnificativ statistice, astfel că există în continuare un grad semnificativ de îngrijorare al pacientelor atât în legătură cu posibilitatea unei sarcini, cât și în ceea ce privește suportul social și relația cu partenerul și calitatea vieții.

Analizând funcția ovariană reziduală și scorurile obținute la cele doua chestionare, se constată că nu există o corelație semnificativ statistică în ceea ce privește chestionarul legat de reproducerea după un cancer, $p=0,441>0,05$. Din punctul de vedere al calității vieții, se observă o puternică corelație și un impact semnificativ statistic asupra calității vieții în contextul problemelor de fertilitate, cu $p<0,001$, Tabelul 9.

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Calitatea vieții în contextul infertilității la a treia examinare	Between Groups	2781,156	1	2781,156	21,841	,000
	Within Groups	4584,107	36	127,336		
	Total	7365,263	37			
Chestionar reproducere după un cancer la a treia examinare	Between Groups	46,348	1	46,348	,691	,411
	Within Groups	2415,862	36	67,107		
	Total	2462,211	37			

Tabel 9. Testul ANOVA

Valoarea serică a hormonului antimullerian asociată scorurilor obținute la cele două chestionare ne arată o corelație semnificativ statistică atât în cazul calității vieții legată de infertilitatea sau subfertilitatea apărută posttransplant, cu $p<0,001$, Tabelul 6.122., precum și în ceea ce privește chestionarul de reproducere după un cancer, după cum poate fi observat în Tabelul 10, $p=0,011<0,05$, respectiv $p=0,04<0,05$.

Correlations				
		Valoare serică Hormon Antimullerian la a treia examinare	Calitatea vieții în contextul infertilității la a treia examinare	Chestionar reproducere după un cancer la a treia examinare
Valoare serică Hormon Antimullerian la a treia examinare	Pearson Correlation	1	,577**	-,187
	Sig. (2-tailed)		,000	,260
	N	38	38	38
Calitatea vieții în contextul infertilității la a treia examinare	Pearson Correlation	,577**	1	-,595**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	38	38	38
Chestionar reproducere după un cancer la a treia examinare	Pearson Correlation	-,187	-,595**	1
	Sig. (2-tailed)	,260	,000	
	N	38	38	38

Tabel 10. Corelația dintre valorile serice aleAMH si scorurile obținute la cele două chestionare.

Alături de valoarea biomarkerului, semn al funcționării endocrine și al potențialului fertil, și în cazul stării civile s-a analizat corelația statistică dintre variabile. În figura 17. se poate observa că în cazul femeilor necăsătorite scorul mediu obținut a fost de 84,03, iar în cazul celor căsătorite valoarea medie a fost semnificativ crescută, și anume 96,9 la chestionarul legat de calitatea vieții pacientelor cu probleme de fertilitate. În ceea ce privește reproducerea după un cancer, valorile medii prezintă de asemenea diferențe, astfel la femeile necăsătorite aceasta este de 61,92 și la cele căsătorite – 55,8.

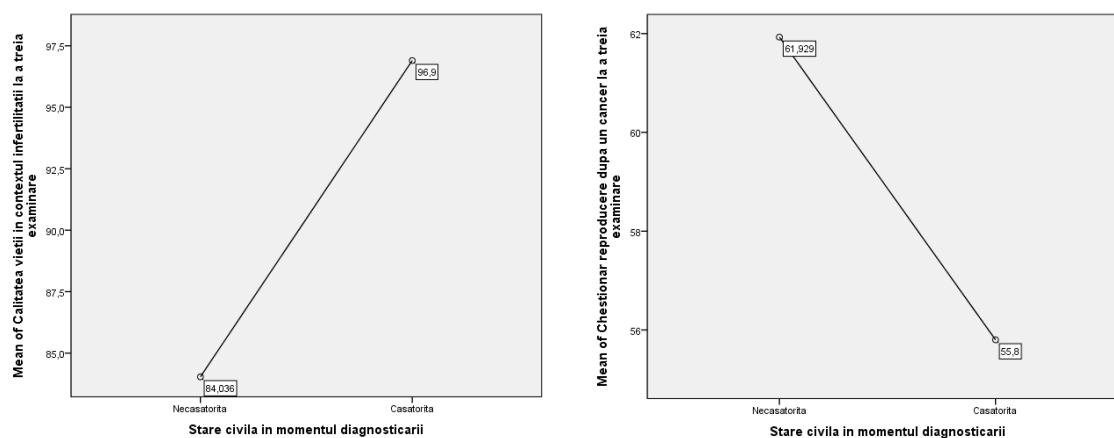


Figura 17. Analiza prospectivă a scorurile obținute la cele două chestionare și starea civilă.

Analizând datele obținute cu testul Anova în Tabelul 11., se observă aceeași corelație în ambele chestionare, $p=0,011<0,05$, respectiv $p=0,04<0,05$.

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Calitatea vietii in contextul infertilitatii la a treia examinare	Between Groups	1219,399	1	1219,399	7,143	,011
	Within Groups	6145,864	36	170,718		
	Total	7365,263	37			
Chestionar reproducere dupa un cancer la a treia examinare	Between Groups	276,753	1	276,753	4,559	,040
	Within Groups	2185,457	36	60,707		
	Total	2462,211	37			

Tabel 11. Testul ANOVA

Pacientele au relatat însă dificultăți în viața de cuplu ce au fost confirmate de ambele chestionare. Valoarea medie în cazul pacientelor căsătorite a fost de 81,2 comparativ cu cele necăsătorite unde aceasta a fost 98,07 în ceea ce privește chestionarul legat de calitatea vieții. Pentru celălalt chestionar, valorile medii obținute au fost de 54,28, paciente necăsătorite, comparativ cu 63.83 la femeile căsătorite. Impactul atât al potențialului fertil ulterior unui cancer, cât și asupra calității vieții în contextul infertilității sau subfertilității sunt observate semnificativ statistic, cu scoruri corespunzătoare la ambele chestionare analizate și $p < 0,001$.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Concluzii generale

Numărul afecțiunilor maligne în rândul persoanele tinere, la vârsta reproductivă, este în continuă creștere. Bolile oncohematologice se regăsesc cu precădere în rândul acestora cu o incidență dificil de apreciat. Necesitatea creșterii supraviețuirii atrage după sine tratamente agresive care, nu de puține ori, sunt urmate de consolidarea tratamentului cu efectuarea unui transplant de celule stem hematopoietice. Transplantul medular este o procedură cu eficacitate crescută în ceea ce privește procesul de vindecare al afecțiunilor hematologice maligne. Datorită agresivității curabile ale acestuia, urmărirea pacienților posttransplant devine frecvent o provocare. Complicațiile pe termen lung includ afecțiunile aparatului genital, anatomice, funcționale și reproductive, așa cum s-a încercat a se descrie în lucrarea de față.

Această lucrare este una de actualitate și abordează o temă incomplet discutată, diagnosticată și tratată. Insuficiența ovariană prematură permanentă este o complicație frecventă ulterior transplantului medular, cu o incidență crescută, uneori la cote alarmante, și care se asociază cu efecte locale și sistemice asupra întregului organism. Cercetarea de față caută să elucideze aspectele teoretice ale influenței transplantului de celule stem hematopoietice asupra tractului genital, aduce informații în legătură cu metodele de preservare a fertilității și variantele de tratament postprocedurale. Alături de partea teoretică, care a încercat să cuprindă noutățile din domeniu, partea specială a încercat evaluarea unui grup de paciente în vederea stabilirii impactului regimului de transplant medular asupra funcției ovariene și, concomitent, impactul reducerii rezervei ovariene sau insuficienței ovariene premature asupra calității vieții supraviețuitoarelor.

Studiul de față a realizat o evaluare inițială a pacientelor, urmată de un studiu prospectiv comparativ cu un lot control, iar rezultatele au fost corelate cu datele din literatura de specialitate și obținute următoarele concluzii:

- Vârsta tânără a pacientelor analizate reprezintă ea însăși o provocare și ridică îngrijorări suplimentare în ceea ce privește urmărirea pe termen lung atât din punct de vedere al afețiunii neoplazice, cât și în legătură cu particularitățile funcției ovariene.
- Analizând datele generale ale loturilor analizate, se constată că pacientele supuse la procedura de transplant au ca și mediu de proveniență mediul urban, iar ca și nivel de educație preponderent un nivel superior. Comparativ cu lotul control, pacientele din lotul transplant au fost într-un procent ridicat supuse la evenimente cu puternic impact emoțional anterior diagnosticului malign.
- În ceea ce privește starea civilă, în urma evaluărilor efectuate s-a observat că numărul de femei care și-au schimbat starea civilă, respectiv au declarat ca sunt într-o relație stabilă este mult inferior în lotul transplant comparativ cu lotul control. Astfel 10 paciente au declarat că sunt căsătorite la începutul studiului și 14 la sfârșit în lotul transplant, iar în al doilea 23, respectiv 31 la ultima evaluare.
- Din punctul de vedere al afețiunii oncohematologice, în lotul transplant principalele diagnostice ca și indicație de transplant medular au fost reprezentate de leucemia acută limfoblastică, cu incidența maximă și la vârstă redusă, leucemia acută mieloblastică și limfomul Hodgkin.

- Paciente ce alcătuiesc lotul transplant au fost în proporție de 100% expuse la chimioterapie gonadotoxică, ca și parte componentă a tratamentului anticancerigen. Procedura de iradiere corporeală totală, ca și parte componentă a protocolului de transplant medular, a fost realizată la trei din cele 38 de paciente.
- Chimioterapia agresivă, prin combinațiile de clase și dozele crescute utilizate în protocolul de transplant medular, în principal agenții alchilanți și procedura de iradiere corporeală totală, au un efect atât direct, cât și indirect asupra tractului genital. Efectul direct se răsfrânge asupra structurilor anatomice de la nivel genital și foliculilor în stadii de dezvoltare determinând o stare temporară sau permanentă de hipoeestrogenemie. Efectul indirect acționează asupra foliculilor ovarieni primordiali atât prin scăderea proporției de foliculi maturi secretanți de hormoni, cât și prin activarea mecanismelor de recrutare foliculară cu accelerarea activării foliculilor dormanți.
- Evaluarea funcției ovariane anterior tratamentului anticancerigen nu a fost disponibilă în niciunul dintre cazurile analizate, incluzând pacientele cu prezervare ovariană, cu toate că cea mai mare predictivitate legată de funcționarea post chimioterapie a gonadei este dată de valoarea bazală de AMH. Prezervarea fertilității a fost realizată în 4 cazuri, acestea fiind diagnosticate cu limfom Hodgkin și primind informația din surse non medicale. Nicio pacientă nu a fost informată anterior tratamentelor de către personalul medical în legătură cu efectele secundare ginecologice ale chimioterapiei sau procedurii de transplant.
- Informarea legată de fereastra reproductivă, de tehnicile de prezervare a fertilității ulterior chimioterapiei, alături de momentele optime, sunt direct proporționale cu obținerea unei sarcini și creșterea calității vieții.
- Tulburările vasomotorii au fost prezente la 29 de paciente la evaluarea inițială și confirmate prin scorurile ridicate obținute la chestionarul de menopauză. Acestea au fost ameliorate în urma administrării de substituție hormonală estro-progestativă sistemică, la 24 de paciente. Singurul aspect de luat în seama este că dozele sunt adresate femeilor peste 50 de ani și nu poate substitui nevoile unui organism tânăr cu nevoi crescute în comparație cu concentrațiile standard.
- La prima evaluare, modificările locale au fost confirmate clinic prin diferite grade de atrofie genitală. Se constată clinic reducerea vulvovaginitei atrofice severe, de la 50% la

2,63%, respectiv 0% la ultima examinare, atrofia moderată de la 26,32% la 10,53%, respectiv 0%, atrofia ușoară fiind de 68,42% la a doua examinare și 81,58% la ultima. Simptomatologia s-a îmbunătățit, cu administrare de terapie sistemică, dar mai ales locală cu dehidroepiandosteron. Utilizat de toate cele 29 de paciente după a doua evaluare, efectele pozitive sunt confirmate de scorurile obținute la chestionarul funcției sexuale. Valoarea medie a crescut de la 13 la 21, respectiv 27, cu o minimă la ultima evaluare de 20, semnificativ statistică $p < 0,001$. Acestea au dus la îmbunătățirea considerabilă a funcției sexuale și au contribuit la creșterea calității vieții intime și de cuplu. Impactul administrării de DHEA la nivel local este evidențiat în principal la femeile fără tratament sistemic.

- Infecțiile vaginale, bacteriene, parazitare sau virale sunt mai frecvente în menopauză, după cum au fost observate și în lucrarea de față. Un aspect particular de luat în seamă este caracterul persistent și evolutiv al infecției cu HPV, atât la nivelul colului uterin cât și la nivelul vaginului, iar progresia către stadiile avansate este mai rapidă decât la o femeie care nu a fost supusă procedurii de transplant, cu imunosupresia determinată de terapie.
- Examinarea clinică și ecografică a corpului uterin și anexelor a obiectivat modificări patologice, cu reducerea dimensiunilor, atrofie endometrială și lipsa foliculilor antrali la pacientele care nu au prezentat menstruații spontane la prima evaluare. Acestea s-au pastrat pe parcursul studiului. Menstruațiile spontane au fost prezentate de 9 paciente pe tot parcursul studiului, încă de la prima evaluare. La nicio altă pacientă acest aspect nu a putut fi pus în evidență pe parcursul studiului, concluzionând faptul că funcția ovariană nu a fost restabilită ulterior.
- Număratoarea foliculilor antrali ovariani a fost normală la 35 de paciente din lotul control, iar în restul de 3 aceștia au fost regăsiți în număr redus. În lotul transplant, în 36,84% din cazuri la prima, respectiv 23,68% la ultima evaluare au fost în număr redus, iar la ultima evaluare 76,32% dintre pacientele nu au prezentat foliculi ovariani la examinarea ecografică.
- Analizând valorile biomarkerilor ovarieni, încă de la prima evaluare s-au constatat valori crescute ale FSH și LH, respectiv scăzute pentru estradiol și progesteron, de altfel caracteristice menopauzei, în cazul a 29 de paciente, comparativ cu lotul control unde

acestea nu au prezentat valori patologice. Valoarea medie a FSH a fost de 71,89 la prima evaluare, respectiv 65,47 la ultima, comparativ cu lotul control – 9,47, respectiv 7,44 la ultima evaluare.

- Se constată o incidență ușor crescută a patologiei tiroidiene în lotul transplant analizat, mai ales asociată cu procedura de iradiere corporeală totală.
- Valorile AMH au prezentat diferențe comparativ între cele două loturi, astfel la prima evaluare valoarea medie în primul lot a fost de $0,36 \pm 0,56$ și $0,21 \pm 0,40$ la ultima, în timp ce în lotul control valorile medii au fost $3,08 \pm 1,04$, respectiv $2,81 \pm 0,98$ la ultima evaluare. În cazul pacientelor cu funcție reziduală din lotul transplant, se poate observa că valoarea medie a AMH-ului a fost de 1.32 la prima evaluare și a coborât la 0,87, în timp ce la celelalte femei, fără menstruații spontane sau valori hormonale normale, aceasta a fost de 0,06 la prima evaluare iar ulterior 0,01, frecvent nedetectabilă. În primul lot valoarea maximă serică de AMH a fost de 1,2 ng/mL, inferioară valorii lotului control și comparativ cu populația generală. Mai mult decât atât, doar 4 paciente au avut valori peste 1 ng/mL, la celelalte 5 rezultatele la ultima evaluare fiind inferioare.
- Transplantul de celule stem determină reducerea dramatică a rezervei ovariene, obiectivată prin evaluarea clinică a funcției endocrine ovariane și valori serice scăzute ale AMH-ului, comparativ cu populația sanatoasă de aceeași vârstă. În ambele loturi analizate, la 46,05% a fost observată o funcție normală. În 15,79% funcția a fost semnificativ redusă, iar în 38,16% s-a constatat eșecul ovarian prematur. Analizând lotul transplant, se constată că 23.68% prezintă funcție reziduală, însoțită cu reducerea rezervei foliculare ovariene, iar un procent de 76,32% a fost declarat cu insuficiență ovariană prematură/ menopauză iatrogenă.
- Depleția rezervei ovariene cu apariția fenomenului de burnout ovarian depinde de vârstă, rezerva anterioară tratamentului anticancerigen, tipul afecțiunii și protocoalele utilizate. Acestea din urmă includ tipul de chimioterapie, doza cumulativă, combinațiile de clase și asocierea iradierii totale. Iradierea corporeală totală a determinat, în lotul analizat, apariția insuficienței ovariane premature la 100% din cazuri, indiferent de variabilele analizate.
- Vârsta pacientelor este unul dintre factorii protectori în ceea ce privește rezerva ovariană. Rezultatele confirmă acest aspect prin faptul că în grupa de vârstă 20-27 de ani în cazul

a 7 paciente a fost obiectivată clinic și endocrin o funcție ovariană comparativ cu 2 paciente în grupa 28-32 de ani.

- Epuizarea foliculară cu inducerea menopauzei premature atrage după sine complicații pe termen scurt și lung. Timpul fiziologic de expunere la estrogen este redus, iar complicațiile hipoestrogenemiei se răsfrâng asupra întregului organism, cu afectarea cu predilecție a unor organe țintă (aparatură cardiovasculară, osteoarticulară) și îmbătrânirea prematură. Substituția hormonală este obligatorie în astfel de cazuri, cu excepția situațiilor care o contraindică. Ar trebui luată în considerare terapia hormonală cu biohormoni, care prezintă contraindicații și efecte adverse mult mai reduse.
- Valorile AMH confirmă în mod cert limitarea ferestrei reproductive, însă o evaluare calitativă în ceea ce privește obținerea sarcinilor este dificil de efectuat. Sunt necesare urmăriri și evaluări pe termen lung ale pacientelor supuse la chimioterapie în legătură cu instalarea menopauzei, probabil precoce în comparație cu populația generală. Valorile AMH sunt oarecum dificil de interpretat în ceea ce privește momentul exact al sistării menstruațiilor, iar ele pot fi evaluate extrapolând valorile caracteristice femeilor aflate la sfârșitul vârstei reproductive.
- Analizând nașterile, încă de la început se constată o diferență semnificativ statistică, astfel că 6 paciente din primul lot, respectiv 19 din al doilea au declarat nașteri anterioare. Pe parcursul studiului se observă că în lotul control 19 declară nașteri (sarcini obținute spontan), în timp ce în lotul transplant acestea se constată la 9 paciente, dintre care 4 sarcini obținute spontan, $p=0,031<0,05$. La restul de 5 paciente, trei au fost obținute utilizând embrionii recoltați anterior tratamentului anticancerigen, iar două au apelat la ovocite donate. Rezultatele confirmă o corelație statistică a valorii AMH și obținerea spontană a unei sarcini, cu $p=0,002<0,05$, însă fără corelație în cazul procedurilor de reproducere umană asistată (embriozi rezultați din prezervarea fertilității sau ovocite donate).
- Analizând scorurile obținute la chestionarul de reproducere după un cancer și al calității vieții în contextul infertilității, se constată că acestea sunt ridicate, respectiv scăzute și asociază un impact semnificativ al potențialului reproductiv posttransplant asupra aspectelor particulare urmărite și calității vieții.

- Prezența unui copil biologic în viața femeilor supraviețuitoare unui cancer se asociază cu scăderea impactului tratamentului gonadotoxic și creșterea calității vieții, indiferent dacă există sau nu o funcție ovariană reziduală. Corelații similare au fost observate și în cazul sarcinilor și nașterilor ulterior tratamentului anticancerigen în cazul ambelor chestionare, indiferent de modul de obținere, confirmând efectul pozitiv al unui descendent asupra pacientelor.
- Analizând funcția ovariană reziduală și scorurile obținute la cele doua chestionare, se constată că nu există o corelație semnificativ statistică în ceea ce privește chestionarul legat de reproducerea după un cancer, $p=0,441>0,05$, dar se observă o puternică corelație și un impact semnificativ statistic asupra calității vieții în contextul problemelor de fertilitate. De asemenea, există o corelație statistică a scorurilor obținute la chestionare cu starea civilă a pacientelor la ultima evaluare, cu rezultate mai bune în cazul pacientelor căsătorite comparativ cu cele necăsătorite. În ceea ce privește analiza chestionarelor și dificultățile în relațiile personale asociate problemelor de fertilitate, s-a obținut semnificație statistică ale ambelor variabile cu $p < 0,001$, cu rezultate nesatisfăcătoare în cazul pacientelor cu dificultăți în relațiile personale.
- În urma analizei chestionarului privind calitatea vieții în contextul problemelor de fertilitate și disfuncțiile sexuale, se observă o creștere a scorului la a doua întrebare asociat cu creșterea scorurilor la indexul funcției sexuale. Dispareunia, scăderea încrederii și percepția imaginii proprii, profund afectată de efectele negative ale chimioterapiei și radioterapiei, scăderea dorinței și satisfacției sexuale pot fi și ele obiectivate pe o perioadă lungă de timp, fără o îmbunătățire substanțială.
- Presiunea socială legată de viața de familie și copii afectează și ea negativ, persoanele care au fost diagnosticate cu un cancer, au efectuat un transplant medular și au prezent printre complicațiile pe termen lung menopauză iatrogenă tind să se izoleze social. Pacientele declară că simt o presiune în a avea o familie și copii, că sunt speriate atunci când trebuie să vorbească despre istoricul lor medical, mai ales din punct de vedere al potențialului fertil, și că evită relațiilor de cuplu din cauza dezamăgirii potențiale a partenerului.
- Analizând impactul diagnosticului de infertilitate sau subfertilitate asupra propriei persoane și a vieții de zi cu zi, se constată scoruri mai reduse în cazul pacientelor ce nu

au prezentat niciun semn de funcție ovariană, însă evoluția scorului nu a fost semnificativ statistică cu $p=0,244>0,05$, fără o îmbunătățire, concluzionând că impactul eșecului ovarian iatrogen asupra vieții este unul care nu se diminuează considerabil de-a lungul timpului.

Contributii personale

Tema lucrării are la bază, în primul rând, experiența personală în ceea ce privește un diagnostic malign urmat de unul ginecologic, cel din urmă având un impact mult mai traumatizant decât primul. Frustrarea personală, legată atât de absența unui tratament pentru insuficiența ovariană prematură, cât și datorită lipsei de informare, comunicare și consiliere din partea personalului medical, a făcut ca o parte substanțială a activității mele medicale, încă dinaintea începerii lucrării propriu-zise, să fie dedicată subiectului de față. Cercetarea a fost precedată de o perioadă îndelungată de consultare a lucrărilor științifice internaționale și urmată de nenumărate participări la congrese, cursuri de specialitate, vizite în spitalele din străinătate și căutări disperate în legătură cu tratamentele, eventual experimentale, atât în ceea ce privește insuficiența ovariană prematură, cât și legate de reducerea efectelor gonadotoxice ale chimioterapiei.

Noutatea subiectului, abordarea multidisciplinară și importanța acordată calității vieții supraviețuitorilor unui cancer, face ca lucrarea de față să reprezinte o temă inovatoare, în principal pentru lumea medicală din țara noastră. Dificultatea desfășurării acestui studiu și numărul redus de paciente incluse se datorează atât noutății temei, cât și conștientizării reduse a personalului medical de specialitate și a pacienților în ceea ce privește efectele gonadotoxice ale tratamentelor anticancerigene.

Multiplele prezentări la congrese, mai ales legate de preservarea fertilității și efectele negative ale chimioterapiei asupra rezervei ovariene, au crescut conștientizarea personalului medical, culminând, de curând, cu apariția primului program de preservare a fertilității la pacienții oncologici în municipiul București. Acest pas este unul mic, iar scopul meu este de a influența și determina introducerea preservării fertității în protocoalele de tratament oncologic, așa cum se întâmplă în centrele din restul țărilor.

Contribuția mea personală a fost în principal asupra pacienților, cu acordarea nu doar a unor informații medicale, dar și prin suportul psihologic efectuat atât în timpul evaluărilor, cât

și ulterior. Anamneza detaliată, examinările delicate, utilizarea de chestionare internaționale legate de funcția sexuală, reproducerea după un cancer și calitatea vieții în contextul problemelor de fertilitate, datele din experiența proprie asociată cu personalizarea tratamentului în funcție de dorințele fiecărei paciente, au făcut o diferență considerabilă și au influențat într-un grad semnificativ calitatea vieții acestora. Contribuția mea s-a îndreptat până în acest moment, din nefericire, în principal asupra femeilor ulterior protocoalelor gonadotoxice. Unul dintre scopurile mele viitoare este acela de a realiza programe de informare înaintea instituirii tratamentelor anticancerigene, cu conștientizarea atât a pacientelor, cât și a personalului medical specific afecțiunii oncologice.

Un alt aspect important în ceea ce privește activitatea mea viitoare va consta în promovarea tratamentului atrofiei vaginale cu preparate locale și sistemice cu dehidroepiandrosteron. Efectele benefice asupra atrofiei vaginale și disfuncțiilor sexuale ale acestui compus sunt încă necunoscute la noi în țară. Aceasta clasă este utilizată și recomandată pacientelor mele de câțiva ani, iar mai nou, în urma insistențelor personale, produsele se vor putea achiziționa și din București, nu doar de peste hotare. Alături de terapiile locale de restructurare, o deosebită atenție am acordat-o de curând tratamentului de substituție hormonală cu biohormoni. Am aprofundat acest domeniu și am participat la un curs de certificare în vederea administrării acestei terapii, iar în continuare voi împărtăși informațiile acumulate, colegilor mei prin intermediul prezentărilor la congrese sau conferințe de specialitate.

Ca și perspective de cercetare, mă voi concentra în legătură cu scăderea impactului negativ asupra rezervei ovariene din timpul tratamentelor anticancerigene. Terapiile inovatoare, care de altfel au fost trecute în revistă la sfârșitul părții generale, sunt teme extraordinare de studii viitoare, de efectuarea de granturi de cercetare și implementarea acestor medicamente, precum AMH recombinat sau AS101, în protocoalele de chimioterapie și transplant medular de la noi din țară. Cu toate că lucrarea de față s-a axat asupra efectele regimurilor asociate transplantului medular, trebuie cunoscut că marea majoritate a claselor de chimioterapie determină reducerea rezervei ovariene, a ferestrei fertile și scăderea vârstei de instalare a menopauzei. Astfel, toți pacienții oncologici ar putea beneficia de pe urma terapiilor de protejare a funcției ovariene, a potențialului fertil și a bagajului genetic din timpul tratamentelor gonadotoxice.

Lista Publicațiilor din tematica tezei

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Plotogea MN**, Tănase AD, Ionescu S, Brătilă E, Berceanu C, Cîrstoiu MM, Mehedințu C. The Effect of Estrogen Deficiency Related to Aggressive Chemotherapy on Female Urogenital Tract. The 13th National Congress of Urogynecology, ISI Proceedings of UROGYN, pag: 155- 164, 2016.
Available online: https://mafiadoc.com/queue/pelvic-floor-ultrasound-mafiadocom_5c9e306a097c47cd628b4610.html
2. **Plotogea MN**, Berceanu C, Cîrstoiu M, Nastasia Ș, Navolan D, Badiu Dumitru C, Bot M, Pituru SM. Systemic Versus Local Administration of Hormonal Replacement Therapy in the Treatment of Dyspareunia Related to Menopause. ISI Proceedings of UROGYN, pag: 150-157, 2017.
3. **Plotogea M.N.**, Ionescu O.M., Antonovici M.R., Brătila E., Mehedințu C. The impact of premature ovarian failure following bone marrow transplantation on young women's quality of life. Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia, Vol XXXVIII-n. 1, Pg: 186-188, 2016. ISI Rated.
Available online:
<https://www.giog.it/common/php/portiere.php?ID=b5f2b189fca08fcd8af173bce10b3a72>

Lucrări prezentate la manifestări științifice și premii obținute:

1. Fertility preservation before cancer treatment- a SOS to Romanian hematological cancers
Congresul Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila"- București, Ediția a V-a, 29-31 mai 2017 – Diplomă de excelență, Clasată în primele 6 prezentări orale.
Autori: **Plotogea Mihaela**, Antonovici Marina, Rotaru Ana Maria, Ionescu Oana Maria, Bohîlțea Roxana, Brătilă Elvira, Mehedințu Claudia
2. "The impact of premature ovarian failure following bone marrow transplantation on young women's quality of life"
Under 34 Competition - ranked among the first 100 best works! Gynecological Endocrinology The 17th World Congress, Firenze, Italy, 2016

Autori: **Plotogea Mihaela Nicoleta**, Ionescu Oana Maria, Antonovici Marina Rodica, Brătîla Elvira, Mehedinţu Claudia.

Capitol în carte de specialitate:

1. Mehedinţu C, Vladareanu S. Actualităţi în Obstetrică-Ginecologie şi Neonatologie. Editura Universitară “Carol Davila”, Bucureşti, **Plotogea Mihaela Nicoleta**, Mehedinţu Claudia. „Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul menopauzei”, pag. 74-103, 2017.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] Miranda AM, Schnatz RH. Ovary Anatomy. <https://emedicine.medscape.com/article/1949171-overview#a5>, Published online Sep 24, 2018.
- [2] Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>, 2012.
- [3] Erickson GF. Follicle growth and Development. Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228), 2008.
- [4] Yang DZ, Yang W, Li Y, He Z. Progress in understanding human ovarian folliculogenesis and its implications in assisted reproduction. J Assist Reprod Genet., Vol 30(2), pag. 213–219, 2013.
- [5] Moreno-Ortiz H, Acosta ID, Lucena-Quevedo E, Arias-Sosa LA, Dallos-Báez AE, Forero-Castro M, Esteban-Pérez C. Ovarian Reserve Markers: An Update, Biomarker - Indicator of Abnormal Physiological Process. Ghousia Begum, IntechOpen, 2018.
- [6] de Carvalho BR, Japur de Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Ovarian reserve evaluation: state of the art. J Assist Reprod Genet, Vol 25(7), pag. 311–322, 2008.
- [7] Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of Ovarian Reserve. Biomark Insights, Vol 3, pag. 259–268, 2008.
- [8] Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. Int J Fertil Steril., Vol 9(4), pag. 411–415, 2016.
- [9] Grande M, Borobio V, Bennasar M, et al. Role of ovarian reserve markers, antimüllerian hormone and antral follicle count, as aneuploidy markers in ongoing pregnancies and miscarriages. Fertil Steril, Vol 103(5), pag. 1221-1227, 2015.
- [10] Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. JAMA, Vol 318(14), pag. 1367–1376, 2017.
- [11] Pelosi E, Forabosco A, Schlessinger D. Genetics of the ovarian reserve. Front Genet. Vol 6, pag 308, 2015.
- [12] Shapiro S. Addressing Postmenopausal Estrogen Deficiency: A Position Paper of the American Council on Science and Health. Medscape General Medicine, 3(1), 2001.
- [13] Rafique S, Sterling EW, Nelson LM. A new approach to primary ovarian insufficiency. Obstet Gynecol Clin North Am, Vol 39(4), pag. 567-86, 2012.
- [14] Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. Int J Women's Health, Vol 6, pag. 235–243, 2014.

- [15] Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:746.
- [16] Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2129.
- [17] Absolom K, Eiser C, Turner L, Ledger W, Ross R, Davies H, Coleman R, Hancock B, Snowden J, Greenfield D, on behalf of the Late Effects Group Sheffield. Ovarian Failure Following Cancer Treatment: Current Management and Quality of Life. *Hum Reprod*, Vol 23(11), pag. 2506-2512, 2008.
- [18] Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*, Vol 7(6), pag. 535-43, 2001.
- [19] Lutchman Singh K1, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update*, Vol 11(1), pag 69-89, 2005.
- [20] InamotoY, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*, Vol 102(4), pag. 614-625, 2017.
- [21] Shapiro S. Addressing Postmenopausal Estrogen Deficiency: A Position Paper of the American Council on Science and Health. *Medscape General Medicine*, 3(1), 2001.
- [22] Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Menopause*, Vol 21(10), pag. 1063-1068, 2014.
- [23] **Plotogea MN**, Tănase AD, Ionescu S, Brătilă E, Berceanu C, Cîrstoiu MM, Mehedințu C. The Effect of Estrogen Deficiency Related to Aggressive Chemotherapy on Female Urogenital Tract. The 13th National Congress of Urogynecology, ISI Proceedings of UROGYN, pag: 155-164, 2016
- [24] Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.*, Vol 85(1), pag. 87–94, 2010.
- [25] Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*, vol 17, pag. 3–9, 2014.
- [26] Archer DF. Dehydroepiandrosterone intra vaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, Vol 145, pag. 139-43, 2015.
- [27] Perumbeti A, Sacher RA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <https://emedicine.medscape.com/article/208954-overview>, Published online Aug 06, 2018.
- [28] Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, Yahalom J, Specht L. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG), *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 101, No. 3, pag. 521-529, 2018

- [29] Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*, Vol 124(3), pag. 344-353, 2014.
- [30] Hartman AR, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*, 22:439, 1998. [128] Vose JM, Carter S, Burns LJ, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol*, 31:1662, 2013.
- [31] Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*. Vol 12(20), pag. 2333-44, 2016.
- [32] Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans MM, Vermeylen C, Smits J, Donnez J, Maiter D. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence. *Fertil Steril*. Vol 96(1), pag. 126-133.e3, 2011.
- [33] Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Winiarski J, Jahnukainen K. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol*. Vol 170(2), pag. 211-8, 2013.
- [34] Oktay K, Sönmezer M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Vol 20(4), pag. 408-15, 2008.
- [35] Liedtke C, Kiesel L. Chemotherapy-Induced Amenorrhea – An Update. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Vol 72(9), pag. 809–818, 2012.
- [36] Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *J Hum Reprod Sci*. Vol 8(1), pag. 3–13., 2015.
- [37] Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?, *Lancet Oncol*, Vol 6, pag. 209-218, 2005
- [38] Chuai Y, Xu X, Wang A. Preservation of fertility in females treated for cancer. *Int J Biol Sci*. Vol 8(7), pag. 1005-12, 2012.
- [39] Blumenfeld Z. Fertility preservation and GnRHa for chemotherapy: debate. *Cancer Manag Res*. Vol 6, pag. 313–315, 2014.
- [40] Roness H, Spector I, Leichtmann-Bardoogo Y, Savino AM, Dereh-Haim S, Meirow D. Pharmacological administration of recombinant human AMH rescues ovarian reserve and preserves fertility in a mouse model of chemotherapy, without interfering with anti-tumoural effects.
- [41] Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, Wolf I, Kanety H, Sredni B, Meirow D. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med.*, Vol 15;5(185), pag. 185ra62, 2013.

- [42] Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer*. Vol 110(10), pag. 2222-9, 2007.
- [43] Moravek MB, Confino R, Smith KN, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertil Steril*. Vol 109(2), pag. 349–355, 2018.
- [44] Marklund A, Nasiell J, Berger AS, Fagerberg A, Rodriguez-Wallberg KA. Pregnancy Achieved Using Donor Eggs in Cancer Survivors with Treatment-Induced Ovarian Failure: Obstetric and Perinatal Outcome. *J Womens Health (Larchmt)*. Vol 27(7), pag. 939–945, 2018.
- [45] Rosen R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *Journal of Sex and Marital Therapy*. Vol 26(2), pag. 191-208, 2000.
- [46] Gorman JR, Su HI, Pierce JP, Roberts SC, Dominick SA, Malcarne VL. A multidimensional scale to measure the reproductive concerns of young adult female cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, Vol 8:218-28, 2014.
- [47] Boivin, J, Takefman, J, Braverman, A. Development and preliminary validation of the fertility quality of life (FertiQoL) tool. *Human Reproduction*, Vol 26(8), pag. 2084–2091, 2011.
- [48] Archer DF. Dehydroepiandrosterone intra vaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, Vol 145, pag. 139-43, 2015.