

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. HUDIȚĂ DECEBAL**

**Student-doctorand:**

**COROLEUCĂ CIPRIAN-ANDREI**

**2020**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***ENDOMETRIOZA – PROFILUL BIOCHIMIC AL  
ENDOMETRULUI ECTOPIC ȘI EUTOPIC.  
ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT.***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. HUDIȚĂ DECEBAL**

**Student-doctorand:**

**COROLEUCĂ CIPRIAN-ANDREI**

**2020**

# Cuprins

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Lista cu abrevieri și simboluri.....</b>                                               | <b>1</b>  |
| <b>Introducere.....</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| <b>I. PARTEA GENERALĂ .....</b>                                                           | <b>7</b>  |
| <b>1. Epidemiologia și fiziopatologia endometriozei. Clasificarea endometriozei .....</b> | <b>8</b>  |
| <b>1.1. Scurt istoric .....</b>                                                           | <b>8</b>  |
| <b>1.2. Incidența endometriozei.....</b>                                                  | <b>10</b> |
| <b>1.3. Fiziopatologia endometriozei.....</b>                                             | <b>10</b> |
| 1.3.1. Teorii etiopatogenice în endometrioză .....                                        | 11        |
| 1.3.1.1. Menstruația retrogradă.....                                                      | 11        |
| 1.3.1.2. Metaplazia epiteliului celomic .....                                             | 11        |
| 1.3.1.3. Teoria inducției.....                                                            | 12        |
| 1.3.1.4. Diseminarea limfatică sau vasculară .....                                        | 12        |
| 1.3.1.5. Profilul hormonal.....                                                           | 12        |
| 1.3.1.6. Factori imunologici .....                                                        | 16        |
| 1.3.2. Factori de risc în endometrioză .....                                              | 18        |
| <b>1.4. Clasificarea endometriozei .....</b>                                              | <b>20</b> |
| 1.4.1. Endometrioza superficială .....                                                    | 20        |
| 1.4.2. Endometrioza ovariană.....                                                         | 21        |
| 1.4.3. Endometrioza profundă .....                                                        | 22        |
| 1.4.4. Adenomioza.....                                                                    | 22        |
| 1.4.5. Distribuția anatomică a leziunilor endometrioze .....                              | 23        |
| 1.4.6. Sisteme de clasificare a endometriozei.....                                        | 25        |
| 1.4.6.1. Sistemul revizuit al Societății Americane de Medicină Reproductivă .....         | 25        |
| 1.4.6.2. Clasificarea ENZIAN pentru endometrioza profundă.....                            | 28        |
| 1.4.6.3. Indicele de fertilitate asociat endometriozei.....                               | 29        |
| <b>2. Diagnosticul și tratamentul în endometrioză .....</b>                               | <b>32</b> |
| <b>2.1. Diagnosticul clinic în endometrioză .....</b>                                     | <b>32</b> |
| 2.1.1. Simptomatologia în endometrioză.....                                               | 32        |
| 2.1.1.1. Durerea pelvină .....                                                            | 32        |
| 2.1.1.1.1. Durerea pelvină cronică.....                                                   | 33        |
| 2.1.1.1.2. Dismenoreea .....                                                              | 34        |
| 2.1.1.1.3. Dispareunia.....                                                               | 35        |
| 2.1.1.2. Simptomatologia urinară .....                                                    | 35        |
| 2.1.1.3. Simptomatologia gastro-intestinală .....                                         | 36        |

|                                                                                               |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 2.1.1.4. Infertilitatea .....                                                                 | 37            |
| 2.1.1.5. Simptome rare .....                                                                  | 38            |
| 2.1.2. Examenul clinic în endometrioză .....                                                  | 40            |
| 2.1.2.1. Inspecția și palparea .....                                                          | 40            |
| 2.1.2.2. Examenul cu specul.....                                                              | 41            |
| 2.1.2.3. Examenul bimanual .....                                                              | 41            |
| <b>2.2. Teste de laborator și biomarkeri în endometrioză .....</b>                            | <b>43</b>     |
| 2.2.1. Proteina B-cell lymphoma 2 .....                                                       | 49            |
| 2.2.2. Antigenul Ki-67.....                                                                   | 51            |
| 2.2.3. Celulele stem .....                                                                    | 53            |
| <b>2.3. Diagnosticul imagistic în endometrioză.....</b>                                       | <b>57</b>     |
| 2.3.1. Ecografia transvaginală .....                                                          | 58            |
| 2.3.2. Sonovaginografia.....                                                                  | 62            |
| 2.3.3. Ecografia transrectală .....                                                           | 63            |
| 2.3.4. Imagistica prin rezonanță magnetică .....                                              | 63            |
| 2.3.5. Computer tomografia și colonoscopia virtuală asistată computer tomografic .....        | 67            |
| <b>2.4. Laparoscopia.....</b>                                                                 | <b>68</b>     |
| <b>2.5. Diagnosticul diferențial în endometrioză .....</b>                                    | <b>69</b>     |
| <b>2.6. Tratamentul în endometrioză.....</b>                                                  | <b>72</b>     |
| 2.6.1. Tratamentul medical în endometrioză .....                                              | 72            |
| 2.6.2. Tratamentul chirurgical în endometrioză .....                                          | 76            |
| <br><b>II. PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚIA PERSONALĂ .....</b>                                  | <br><b>85</b> |
| <b>3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....</b>                                      | <b>86</b>     |
| <b>4. Metodologia generală a cercetării.....</b>                                              | <b>88</b>     |
| <b>5. Profilul epidemiologic al lotului studiat .....</b>                                     | <b>99</b>     |
| 5.1. Introducere.....                                                                         | 99            |
| 5.2. Material și metodă.....                                                                  | 99            |
| 5.3. Rezultate.....                                                                           | 99            |
| 5.4. Discuții .....                                                                           | 107           |
| 5.5. Concluzii .....                                                                          | 109           |
| <b>6. Analiza chestionarului de evaluare preoperatorie și a simptomatologiei clinice.....</b> | <b>110</b>    |
| 6.1. Introducere.....                                                                         | 110           |
| 6.2. Material și metodă.....                                                                  | 110           |
| 6.3. Rezultate.....                                                                           | 113           |
| 6.4. Discuții .....                                                                           | 137           |
| 6.5. Concluzii .....                                                                          | 140           |

|                                                                                                      |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>7. Analiza investigațiilor imagistice .....</b>                                                   | <b>142</b>     |
| 7.1. Introducere.....                                                                                | 142            |
| 7.2. Material și metodă .....                                                                        | 143            |
| 7.3. Rezultate .....                                                                                 | 144            |
| 7.4. Discuții .....                                                                                  | 150            |
| 7.5. Concluzii .....                                                                                 | 151            |
| <b>8. Analiza intervențiilor chirurgicale și stadializarea chirurgicală.....</b>                     | <b>152</b>     |
| 8.1. Introducere.....                                                                                | 152            |
| 8.2. Material și metodă .....                                                                        | 152            |
| 8.3. Rezultate.....                                                                                  | 153            |
| 8.4. Discuții .....                                                                                  | 176            |
| 8.5. Concluzii .....                                                                                 | 178            |
| <b>9. Profilul biochimic al endometrului ectopic .....</b>                                           | <b>180</b>     |
| 9.1. Introducere.....                                                                                | 180            |
| 9.2. Material și metodă .....                                                                        | 181            |
| 9.3. Rezultate.....                                                                                  | 184            |
| 9.4. Discuții .....                                                                                  | 199            |
| 9.5. Concluzii .....                                                                                 | 201            |
| <b>10. Influența progesteronului asupra profilului biochimic al endometrului ectopic.....</b>        | <b>202</b>     |
| 10.1. Introducere.....                                                                               | 202            |
| 10.2. Material și metodă .....                                                                       | 203            |
| 10.3. Rezultate.....                                                                                 | 204            |
| 10.4. Discuții .....                                                                                 | 215            |
| 10.5. Concluzii .....                                                                                | 216            |
| <b>11. Expresia celulelor stem în endometrul eutopic al pacientelor cu și fără endometrioză.....</b> | <b>217</b>     |
| 11.1. Introducere.....                                                                               | 217            |
| 11.2. Material și metodă .....                                                                       | 217            |
| 11.3. Rezultate.....                                                                                 | 223            |
| 11.4. Discuții .....                                                                                 | 230            |
| 11.5. Concluzii .....                                                                                | 232            |
| <b>12. Concluzii finale .....</b>                                                                    | <b>233</b>     |
| <br><b>Bibliografie.....</b>                                                                         | <br><b>240</b> |
| <b>Lista de lucrări științifice publicate .....</b>                                                  | <b>259</b>     |
| <b>ANEXE .....</b>                                                                                   | <b>264</b>     |

## Lista cu abrevieri și simboluri

μg – microgram

μl – microlitru

17β-HSD1 – 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza 1

17β-HSD2 – 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza 2

Ac – anticorpi

ADN – acid dezoxiribonucleic

AFC – antral follicle count (numărarea foliculilor antrali)

AFS – American Fertility Society (Societatea Americană de Fertilitate)

AINS – antiinflamatoare non-steroidiene

ALDH – aldehyd dehidrogenaza

ALDH1A1 – aldehyd dehidrogenaza 1A1

AMH – anti-müllerian hormone (hormon anti-müllerian)

ARN – acid ribonucleic

ASRM – American Society for Reproductive Medicine (Societatea Americană de Medicină Reproductivă)

B – bolnavi

Bcl-2 – B-cell lymphoma 2

CA-125 – antigen tumoral CA-125

CA-19-9 – antigen tumoral CA-19-9

CASK – calcium/calmodulin-dependent protein kinase (proteinkinaza serică calciu/calmodulin dependentă)

cENZIAN – clinical ENZIAN (clinic ENZIAN)

CF<sub>3</sub>COOH – acid trifluoroacetic

CI – confidence interval (interval de încredere)

cm – centimetru

cNK – celule natural killer

COC – contraceptive orale combinate

COX – ciclooxigenaza

CT – computer tomografia

DAB – diaminobenzidină

DES – dietilstilbestrol

DIU – dispozitiv intrauterin

DMEM – Dulbecco's Modified Eagle Medium

EDTA – acid etilendiaminotetraacetic

EFI – Endometriosis Fertility Index (Indice de Fertilitate asociat Endometriozei)

ER – receptor de estrogen

ESR 1 – estrogen receptor 1 (receptor de estrogen 1)

ESR 2 – estrogen receptor 2 (receptor de estrogen 2)

ETR – ecografia transrectală

ETV – ecografia transvaginală  
FBS – ser fetal bovin  
FIV – fertilizare in vitro  
FN – fals negativi (bolnavi la care rezultatele au fost negative)  
FP – fals pozitivi (non-bolnavi la care rezultatele au fost pozitive)  
FSH – hormon foliculostimulant  
g – gram  
GnRH – gonadotropin-releasing hormone (hormonul eliberator de gonadotropină)  
GPNB – transmembrane glycoprotein non-metastatic B (glicoproteina transmembranară non-metastatică B)  
GR – receptorul de glucocorticoid (glucocorticoid receptor)  
HEPES – acid hidroxietil-piperazin-etan-sulfonic  
IFIT3 – interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3 (proteina indusă de interferon cu repetări de tetratricopeptide 3)  
IFN- $\gamma$  – interferon- $\gamma$   
IGF-1 – factorul de creștere de tip insulenic-1  
IL – interleukina  
IL-1 – interleukina-1  
IL-6 – interleukina-6  
IL-8 – interleukina-8  
IMC – indice de masă corporală  
IRM – imagistică prin rezonanță magnetică  
kDa – kilodalton  
kg – kilogram  
KTP – potassium titanyl phosphate  
LASER – Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation  
LH – hormon luteinizant  
LU – ligament uterosacrat  
M – media  
mA – miliamper  
MCP-1 – proteina monocit chemoattractantă-1  
mg – miligrame  
ml – mililitru  
mm – milimetru  
mM – milimol  
MMP – matrix metaloproteinaze  
mp – metru<sup>2</sup> (metru pătrat)  
N – negativi (persoane la care rezultatele au fost negative)  
NA – nu se aplică  
NAD(P) – nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat  
NB – non-bolnavi

NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> – bicarbonat de amoniu

NK – natural killer

nm – nanometru

P – pozitivi (persoane la care rezultatele au fost pozitive)

PBS – phosphate buffered saline (soluție salină tamponată cu fosfat)

PEDF – factorul derivat din epiteliul pigmentar

PGE<sub>2</sub> – prostaglandina E<sub>2</sub>

pH – potențial de hidrogen

PR – receptor de progesteron

RANTES – citokina reglată la activare, exprimată și secretată de celulele T normale

rASRM – revised American Society for Reproductive Medicine (revizuit al Societății Americane de Medicină Reproductivă)

RE- $\alpha$  – receptor de estrogen alfa

RE- $\beta$  – receptor de estrogen beta

RFU – relative fluorescence units (unități relative de fluorescență)

RHOG – Rho-related GTP-binding protein RhoG

RN – real negativi

RP – real pozitivi

RP-A – receptor de progesteron A

RP-B – receptor de progesteron B

SD – deviația standard

sICAM-1 – molecula solubilă de adeziune intercelulară tip 1

SVG – sonovaginografia

TBS – Tris-buffered saline (soluție salină tamponată Tris)

TGF- $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$

TN – true negative (real negativ)

TNF – factorul de necroză tumorală

TNF- $\alpha$  – factorul de necroză tumorală  $\alpha$

TNM – tumoră, ganglioni limfatici, metastaze la distanță

TP – true positive (real pozitiv)

TS – timidilat sintetaza

VAS – visual analogue scale (scala analog vizuală)

VEGF – factorul de creștere al endoteliului vascular

WB – Western Blot

YAG – yttrium aluminum garnet



## Introducere

Endometrioza este o boală inflamatorie cronică caracterizată prin prezența țesutului endometrial (glande endometriale și stromă endometrială) în afara cavității uterine (Giudice, 2010). Țesutul endometrial ectopic prezent în endometrioză răspunde stimulilor hormonal și conferă acestei patologii un caracter proliferativ estrogen-dependent (Pabona, 2012). Endometrioza afectează în general femeile de vârstă reproductivă, dar se întâlnește cu o incidență mai scăzută și la adolescente sau în post-menopauză (Brosens, 2013).

Simptomatologia determinată de endometrioză este frecvent nespecifică. Cu toate că unele paciente pot fi asimptomatice în special în stadii incipente ale bolii, tabloul clinic din endometrioză este dominat în mod frecvent de durere pelvină (durere pelvină cronică, dismenoree, dispareunie, disurie, dischezie) asociată cu infertilitate (Kennedy, 2005; Lessey, 2011).

Incidența exactă a endometriozei este necunoscută, dar literatura de specialitate indică o prevalență de 6-10% în populația generală a femeilor de vârstă reproductivă și de până la 50% în cazul pacientelor cu infertilitate (Giudice, 2010). Anumiți autori consideră că incidența acestei patologii este subraportată și estimează că 6 din 10 cazuri de endometrioză rămân nediagnosticate (Morassutto, 2016).

În ciuda eforturilor susținute depuse de comunitatea științifică internațională, materializate prin studii numeroase și extensive, etiologia și mecanismele fiziopatologice ale endometriozei rămân incomplet elucidate până în prezent, fiind supranumită și „boala teoriilor” (Sourial, 2014).

Simptomatologia nespecifică și absența unor markeri biologici cu sensibilitate și specificitate crescută care să poată fi utilizați ca teste de screening conduc la un proces diagnostic dificil, care determină o întârziere a diagnosticului definitiv al endometriozei cuprinsă între 4 și 11 ani (Agarwal, 2019). În consecință, endometrioza afectează în mod marcant pe termen lung calitatea vieții pacientelor, iar efectele psihologice și socio-economice ale acestei boli sunt impresionante: afectarea vieții personale (depresie, deteriorarea relațiilor sociale, de cuplu și a vieții sexuale), infertilitatea, alterarea capacității de muncă (productivitate scăzută și concedii medicale frecvente), costuri ridicate pentru investigații, tratamente medicale și proceduri de reproducere umană asistată (Moradi, 2014).

Endometrioza are un tratament insuficient standardizat (alcătuit în principal din tratament medical, chirurgical sau o asociere a celor două terapii) și se asociază cu un răspuns

terapeutic impredictibil (Giudice, 2010). În consecință, rata generală de recurență a acestei patologii variază în limite extinse și este cuprinsă între 6% și 67%, în funcție de parametrii luați în calcul de diverși autori (Bozdag, 2015). Rata de recurență a endometriozei după tratamentul chirurgical este de 21,5% după 2 ani și de 40-50% după 5 ani (Guo, 2009).

Originea multifactorială, complexitatea mecanismelor fiziopatologice și absența unui consens aplicabil pe scară largă cu privire la diagnosticul și tratamentul endometriozei fac din această boală o importantă problemă actuală de sănătate publică (Agarwal, 2019). Resursele economice asociate managementului endometriozei sunt impresionante, fiind similare cu cele utilizate pentru diabet, boala Chron și artrita reumatoidă (Simoens, 2012). Studiile recente subliniază importanța profilului biochimic și molecular al endometrului în etiologia și evoluția endometriozei (Rogers, 2013). Specialiștii în cercetarea fundamentală depun eforturi intense la nivel global pentru a elucida aspectele încă necunoscute ale endometriozei, cum ar fi identificarea unor markeri biologici care să poată fi folosiți atât ca teste de screening cât și ca factori de agresivitate și progresie a bolii (Fassbender, 2015).

Având în vedere elementele expuse mai sus, consider că endometrioza și caracterizarea profilului biochimic al endometrului constituie o temă actuală și de interes pentru comunitatea științifică medicală. Obiectivele studiului inclus în teza de doctorat sunt reprezentate de evaluarea profilului biochimic al endometrului ectopic (țesut endometrial localizat în afara cavității uterine) și eutopic (țesut endometrial localizat în cavitatea uterină) precum și analiza unor aspecte de diagnostic și tratament în endometrioza. Rezultatele cercetării pot constitui un punct de plecare pentru adoptarea unor direcții noi în diagnosticul și managementul personalizat al pacienților cu endometrioza.

Lucrarea este structurată în două părți. Prima parte reprezintă stadiul actual al cunoașterii și prezintă datele cele mai recente din literatura de specialitate cu privire la epidemiologie, fiziopatologie, metode de diagnostic și de tratament, precum și caracterele generale ale unor markeri biochimici specifici endometriozei. Partea specială recunoaște două direcții: nucleul cercetării doctorale (care constituie și punctul originar al lucrării) prezintă metodologia, rezultatele și concluziile studiilor care au evaluat profilul biochimic al țesutului endometrial prin identificarea unor markeri biochimici (receptori de progesteron, receptori de estrogeni, B-cell lymphoma 2, Ki-67) în endometrul ectopic și expresia celulelor stem în endometrul eutopic; în mod complementar este prezentată analiza aspectelor clinice, diagnostice și terapeutice specifice pacienților cu endometrioza recrutate în studiu.

## **I. PARTEA GENERALĂ**

### **1. Epidemiologia și fiziopatologia endometriozei. Clasificarea endometriozei**

#### **1.1. Incidența endometriozei**

Incidența exactă a endometriozei este dificil de cuantificat din cauza unor motive multiple: există frecvent paciente asimptomatice sau cu simptomatologie nespecifică, boala nu este recunoscută de către medic și diagnosticul definitiv necesită o intervenție chirurgicală pentru vizualizarea leziunilor și obținerea unui rezultat histopatologic (Viganò, 2004).

Incidența endometriozei în grupul femeilor de vârstă reproductivă este de 6-10% (Giudice, 2010). Prevalența bolii în cazul pacientelor care suferă de durere pelvină cronică este de 50-60% și ajunge până la 50% din cazurile de infertilitate (Giudice, 2010).

Cea mai mare incidență a endometriozei la nivel global se înregistrează preponderent în țări dezvoltate din punct de vedere social, tehnologic și medical, cum ar fi Singapore, China, India și Malaezia, cu un vârf maxim în Japonia; Belgia este considerată a fi țara cu cea mai ridicată incidență a bolii în Europa (Miyazawa, 1976).

#### **1.2. Fiziopatologia endometriozei**

Mecanismele fiziopatologice ale endometriozei sunt incomplet identificate până în prezent; în ciuda studiilor exhaustive desfășurate pe direcții diferite de cercetare nu există nici o teorie care să explice originea și toate aspectele acestei patologii (Sourial, 2014). Etiologia endometriozei este caracterizată pe de o parte de o serie de teorii etiopatogenice și pe de altă parte de identificare unor factori de risc.

Teoriile etiopatogenice care guvernează endometrioza sunt reprezentate de:

- Menstruația retrogradă
- Metaplazia epiteliului celomic
- Teoria inducției
- Diseminarea limfatică sau vasculară
- Profilul hormonal
- Factorii imunologici

Având în vedere caracterul multifactorial de apariție a endometriozei, studiile de specialitate au identificat o serie de factori de risc pentru boală, care vin în completarea teoriilor etiopatogenice. Aceștia pot fi grupați în câteva categorii distincte: factori de agregare familială, mutații genetice, modificări epigenetice, antecedente personale patologice, factori de mediu toxici și anomalii anatomice.

### **1.3. Clasificarea endometriozei**

În funcție de localizare și de gradul de extindere al leziunilor, endometrioza se poate clasifica în trei tipuri, care sunt prezente frecvent simultan în cazul aceleiași paciente: endometrioză superficială (peritoneală sau ovariană), endometrioză ovariană și endometrioză profundă (Nisolle, 1997). Adenomioza este o entitate distinctă și reprezintă o patologie benignă a uterului caracterizată prin prezența glandelor endometriale și a stromei endometriale la nivelul miometrului (Levy, 2013).

Variabilitatea simptomatologiei și multitudinea leziunilor care caracterizează endometrioza a împiedicat comunitatea medicală internațională să adopte un sistem de clasificare care să fie implementat în mod unitar la nivel global și care să acopere toate aspectele acestei patologii. Cel mai cunoscut și utilizat sistem de clasificare a endometriozei este cel propus de Societatea Americană de Medicină Reproductivă (American Society for Reproductive Medicine - ASRM) (Haas, 2013). Deoarece clasificarea ASRM nu include cuantificarea leziunilor de endometrioză retroperitoneale, a fost introdusă clasificarea ENZIAN a endometriozei profunde (Haas, 2013). Având în vedere că un procent semnificativ din pacientele cu endometrioză se confruntă frecvent cu probleme de infertilitate, în anul 2010 a fost publicat un sistem de clasificare bazat pe indicii de fertilitate asociați endometriozei – scorul EFI (Endometriosis Fertility Index – Indice de Fertilitate asociat Endometriozei), care are drept scop evaluarea șanselor unei paciente cu endometrioză de a obține o sarcină (Adamson, 2010). Toate aceste sisteme de clasificare nu sunt în competiție, ele fiind considerate complementare, cu scopul de a descrie cât mai exact o mare parte din caracteristicile endometriozei.

## **2. Diagnosticul și tratamentul în endometrioză**

Simptomatologia variabilă și nespecifică care caracterizează endometrioza coroborată cu reticența pacientelor de a solicita un consult medical pentru anumite probleme pe care le consideră normale (de exemplu dismenoreea) precum și cu greșelile de diagnostic, conduc la o întârziere în stabilirea diagnosticului cuprinsă între 4 și 11 ani (Agarwal, 2019). Procesul de diagnostic al endometriozei este provocator și presupune un diagnostic diferențial minuțios; evaluarea pacientei impune o asociere între evaluarea simptomatologiei reclamată de pacientă, examen clinic și investigații imagistice (Agarwal, 2019). Laparoscopia este un element fundamental în acest proces deoarece reprezintă „standardul de aur” al diagnosticului

endometriozei prin vizualizarea leziunilor și permite în același timp efectuarea tratamentului chirurgical (Agarwal, 2019).

Principalele opțiuni terapeutice în cazul endometriozei sunt reprezentate de terapia medicamentoasă, terapia chirurgicală sau o asociere a celor două metode.

Pentru a instaura un regim terapeutic optim este esențială cunoașterea mecanismelor fiziopatologice și a modificărilor biochimice prezente în endometrioza (Rafique, 2017). Principalele mecanisme fiziopatologice care conduc la apariția simptomatologiei în endometrioza (durerea pelvină și infertilitatea) includ o reacție inflamatorie exagerată, o activitate crescută a aromatazei, un exces al producției de estrogen și creșterea rezistenței la progesteron (Rafique, 2017). Toate aceste modificări conduc la o sinteză crescută de estrogeni, citokine inflamatorii și prostaglandine coroborată cu o capacitate scăzută a sistemului imun de a inhiba și eradica răspunsul inflamator (Rafique, 2017).

### **2.1. Diagnosticul clinic în endometrioza**

Deși endometrioza poate fi asimptomatică (în special forma superficială), diagnosticul trebuie suspionat la orice pacientă care se prezintă cu o formă de durere pelvină recurentă (dismenoree, dispareunie, durere pelvină cronică) asociată cu prezența infertilității (Agarwal, 2019).

Simptomatologia nespecifică, localizările variate ale leziunilor și gradul de evoluție al bolii impun efectuarea unui examen clinic complet și temeinic în cazul pacientelor cu suspiciune de endometrioza, alcătuit din inspecție, examen cu specul, examinare bimanuală și examen rectal. Examenul clinic în endometrioza recunoaște o largă variabilitate, iar elementele patologice identificate depind de localizarea și dimensiunea leziunilor, precum și de stadiul bolii (Vercellini, 1996). În anumite cazuri examenul clinic poate fi normal, dar aceasta nu exclude diagnosticul de endometrioza (Koninckx, 1996). Capacitatea de diagnostic a examenului clinic este mai scăzută pentru endometrioza profundă; rata de identificare a leziunilor de endometrioza profundă, a endometrioamelor ovariene și a aderențelor fundului de sac posterior Douglas poate fi crescută prin efectuarea examinării în timpul menstruației (Agarwal, 2019; Koninckx, 1996).

### **2.2. Teste de laborator și biomarkeri în endometrioza**

Identificarea unor biomarkeri și a unor teste de diagnostic non-invaziv specifice endometriozei reprezintă un deziderat a întregii comunități științifice deoarece ar permite

progrese remarcabile în conduita terapeutică a acestei patologii, prin inițializarea timpurie a tratamentul și monitorizarea progresiei bolii (Fassbender, 2015).

Cercetările intensive desfășurate la nivel global nu au condus până în prezent la identificarea unor biomarkeri cu sensibilitate și specificitate înaltă, care să fie în același timp validate statistic, pentru endometrioză (Agarwal, 2019; Fassbender, 2015).

Pentru identificarea unui test non-invaziv specific endometriozei, au fost analizați biomarkeri din sânge, urină și din țesutul endometrial eutopic eliminat la menstruație (Fassbender, 2015). Biomarkeri din lichidul peritoneal (extras prin puncție transvaginală ghidată ecografic) și din endometrul eutopic (obținut prin biopsie de endometru) au fost analizați în scopul identificării unui test minim-invaziv (Fassbender, 2015). Apariția unui test non/minim-invaziv de diagnostic a endometriozei ar conduce la efecte benefice atât pentru paciente dar și pentru sistemul medical, prin: reducerea duratei de diagnostic, limitarea consulturilor medicale inutile, reducerea tratamentelor medicale ineficiente și reducerea costurilor procedurilor de reproducere umană asistată (prin controlul eficient al bolii înainte de instalarea infertilității) (Fassbender, 2015).

Endometrioza se caracterizează prin alterarea mecanismelor de reglare și de acțiune atât a estrogenului, cât și a progesteronului, ceea ce conduce la apariția unui status hiperestrogenic asociat cu o stare de rezistență la progesteron (Marquardt, 2019; Coroleucă 2020b). Suplimentar, endometrioza determină dezvoltarea aberantă a țesutului endometrial ectopic, prin afectarea mecanismelor de reglare a apoptozei și a proliferării celulare (Nasu, 2011; Yalcin, 2017; Coroleucă, 2020b).

În endometrioză sunt alterate mecanismele de apoptoză celulară (Nasu, 2011). Endometrul ectopic din leziunile peritoneale superficiale și din chisturile ovariene endometrioze se caracterizează prin reducerea nivelului apoptozei celulare și implicit cu niveluri crescute ale proteinei Bcl-2 (Jones, 1998; Nasu, 2011).

Având în vedere caracterul proliferativ al endometriozei, această patologie poate fi analizată prin perspectiva expresiei antigenului Ki-67 (Yalcin, 2017). Studiile publicate anterior au evidențiat corelația dintre nivelul antigenului Ki-67 și stadiul de evoluție al endometriozei (Alif, 2013; Kahyaoglu, 2012).

Celulele stem reprezintă celule nediferențiate care au potențial ridicat de proliferare, regenerare și abilitatea de a se diferenția în linii celulare specializate (Figueira, 2011). Celulele stem au fost izolate cu succes în endometrul eutopic și pot fi recoltate într-o manieră facilă și repetitivă din sângele menstrual (Du, 2016).

Având în vedere teoria menstruației retrograde, fiziopatologia endometriozei poate fi explicată prin fenomenul de migrație al celulelor stem în timpul menstruației către cavitatea peritoneală, unde au capacitatea de a determina apariția leziunilor endometrioze (Sasson, 2008). Țesutul endometrial inoculat în locații ectopice (cavitate peritoneală) are abilitatea de a prolifera și de a genera leziuni endometrioze (Djokovic, 2015).

Profilul celulelor stem din endometrul eutopic al pacientelor cu endometrioză este diferit față de cel al pacientelor fără endometrioză, atât din punctul de vedere al funcționalității cât și din punctul de vedere al capacității de regenerare (Djokovic, 2015).

### **2.3. Diagnosticul imagistic în endometrioză**

Având în vedere capacitatea limitată a examenului clinic de a aprecia extinderea leziunilor endometrioze, explorările imagistice se impun ca o etapă obligatorie a diagnosticului.

Evaluarea cât mai completă a pacientei suspectate de endometrioză permite consilierea optimă și întocmirea unui plan terapeutic adecvat, personalizat, raportat la simptomatologie, vârstă, infertilitate și dorința reproductivă (Guerriero, 2016). În cazul alegerii unei conduite chirurgicale, evaluarea imagistică joacă un rol crucial, deoarece oferă pe de o parte posibilitatea informării corecte a pacientei în legătură cu intervenția chirurgicală la care va fi supusă și cu perioada de recuperare postoperatorie, iar pe de altă parte permite chirurgului ginecolog anticiparea tipului de intervenție chirurgicală, cu scopul de a asigura disponibilitatea tuturor dispozitivelor chirurgicale necesare precum și pentru alcătuirea unei echipe operatorii multidisciplinare (care poate include chirurg generalist, urolog) în cazurile de endometrioză profundă avansată care afectează structuri anatomice extragenitale (Guerriero, 2016).

Examinarea ultrasonografică transvaginală reprezintă cea mai utilizată investigație imagistică în diagnosticul endometriozei, datorită caracterului non-invaziv, acceptabilității crescute din partea pacientelor, disponibilității pe scară largă și a costului scăzut (Guerriero, 2016; Bazot, 2017).

Pentru creșterea sensibilității și specificității detectării imagistice a leziunilor, în special a gradului de extensie a formelor de endometrioză profundă, pe lângă ultrasonografia clasică se utilizează sonovaginografia, ecografia transrectală, imagistica prin rezonanță magnetică, computer tomografia și colonoscopia virtuală asistată computer tomografic.

Ecografia transvaginală (ETV) constituie explorarea imagistică de primă linie în evaluarea pacientelor cu suspiciune de endometrioză (Guerriero, 2016; Bazot, 2017). ETV este o examinare dinamică, care permite mobilizarea organelor pelvine, atât cu ajutorul sondei cât

și cu mâna liberă, pentru a evalua gradul de mobilitate al organelor pelvine, sensibilitatea dureroasă în anumite puncte și eventual prezența aderențelor (Guerriero, 2016).

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) înregistrează o pantă ascendentă a frecvenței de utilizare ca metodă non-invazivă de diagnostic, fiind considerată o metodă suplimentară de elucidare a diagnosticului în cazurile complexe de endometrioză profundă (Foti, 2018). Societatea Europeană de Radiologie Urogenitală recomandă IRM ca investigație imagistică de linia a doua în cazurile în care ETV este neconcludentă (Foti, 2018; Bazot, 2017). IRM este considerată în prezent cea mai bună investigație imagistică pentru cartografierea leziunilor de endometrioză profundă și pentru planificarea intervenției chirurgicale (Foti, 2018). IRM comportă și alte avantaje pentru paciente: absența iradierii și capacitatea crescută de a efectua diagnosticul diferențial al leziunilor endometrioze cu alte patologii, în special cu neoplaziile (Foti, 2018; Kinkel, 2006).

#### **2.4. Laparoscopia**

Multiple societăți profesionale internaționale consideră că laparoscopia reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul endometriozei, cu sau fără confirmare histologică (Agarwal, 2019). Stabilirea diagnosticului prin laparoscopie se bazează pe vizualizarea directă a leziunilor și pe analiza macroscopică realizată de către operator (Agarwal, 2019).

#### **2.5. Diagnosticul diferențial în endometrioză**

Polimorfismul tabloului clinic din endometrioză impune efectuarea unui diagnostic diferențial temeinic, care să excludă alte patologii ginecologice dar și alte afecțiuni care determină durere pelvină și infertilitate. În acest scop este imperios necesar conducerea unei anamneze detaliate și complete (care să includă antecedente heredo-colaterale, antecedente personale fizologice și patologice), un examen clinic complet (care să includă caracteristicile simptomatologiei dureroase), precum și o evaluare imagistică corespunzătoare (ETV, IRM, CT) (Taylor, 2018).

Patologiile care determină apariția durerii pelvine și a infertilității și trebuie incluse în diagnosticul diferențial pot fi grupate în afecțiuni ginecologice (dismenoreea primară, dispareunia non-endometriozeică, boala inflamatorie pelvină, chistul de ovar non-endometriozeic, tumori maligne, sindromul aderențial pelvin, infertilitatea), boli gastro-intestinale (sindromul de intestin iritabil, neoplazii), patologii de tract urinar (cistita, litiaza ureterală, tumori vezicale) și alte sindroame rare (afecțiuni musculoscheletale, fibromialgia) (Taylor, 2018; Ulrich 2014; Foti, 2018).



## **2.6. Tratamentul în endometrioză**

Până în prezent nu a fost identificată o schemă terapeutică standard care să permită tratamentul cu succes a endometriozei în integralitatea manifestărilor sale; din acest motiv, tratamentul endometriozei trebuie individualizat și adaptat fiecărui caz în parte, în funcție de următoarele caracteristici: vârsta pacientei, simptomatologia, gradul de evoluție al bolii, statusul reproductiv, statusul menopauzal și dorința ulterioară de procreare (Ruan, 2015; Coroleucă, 2020a). Terapia endometriozei are două scopuri principale – ameliorarea simptomatologiei dureroase și tratamentul infertilității (Bedaiwy, 2012).

Strategia terapeutică poate fi stratificată în funcție de simptomatologie. Terapia medicamentoasă se recomandă ca tratament de primă intenție în cazul pacientelor cu simptomatologie minimă – moderată, la care nu sunt evidențiate ultrasonografic implanturi endometrioze (Coroleucă, 2020a). În cazul pacientelor cu simptomatologie severă, a celor care nu răspund la tratamentul medicamentos, a celor cu simptomatologie recurentă sau în cazurile cu infertilitate persistentă (cu istoric de tehnici de reproducere umană asistată eșuate) se recomandă terapia chirurgicală ca tratament de primă linie, la care se asociază în perioada postoperatorie terapia medicală (individualizat, în funcție de particularitățile cazului și de dorința de reproducere a pacientei) (Coroleucă, 2020a).

### **2.6.1. Tratamentul medical în endometrioză**

Principalele mecanisme de acțiune pe care se bazează terapia medicală sunt reprezentate de supresia secreției estrogenilor, blocarea funcției ovariene, supresia menstruației și inducerea atrofiei endometriale (Coroleucă, 2020a). Scopurile tratamentului medicamentos în endometrioză sunt reprezentate de controlul simptomatologiei (terapia durerii), prezervarea potențialului reproductiv, prevenirea progresiei implanturilor active și a aderențelor, prevenirea dezvoltării unor noi leziuni de endometrioză, evitarea intervențiilor chirurgicale multiple, efecte secundare minime și menținerea concomitentă a pacientei într-o stare psiho-socială optimă (Coroleucă, 2020a; Rafique, 2017).

Principalele preparate medicamentoase utilizate în tratamentul endometriozei pot fi grupate în agenți hormonal și agenți non-hormonal (AINS, inhibitori de aromatază, Danazol) (Coroleucă, 2020a; Rafique, 2017). Exponenții preparatelor hormonale sunt contraceptivele orale combinate (COC), progestativele, agoniștii hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH) și antagoniștii hormonului eliberator de gonadotropină (Coroleucă, 2020a; Rafique, 2017).

### *2.6.2. Tratamentul chirurgical în endometrioză*

Terapia chirurgicală este indicată în tratamentul endometriozei în următoarele cazuri (Bedaiwy, 2012):

- simptomatologie dureroasă pelvină asociată cu eșecul terapiei medicamentoase (absența răspunsului terapeutic / contraindicație / refuz),
- durere pelvină datorată unei patologii anexiale acute (torsione de anexă / chist eclatat),
- durere pelvină datorată unei boli invazive care afectează intestinul, vezica urinară, ureterul, nervii pelvini,
- endometriom ovarian mai mare de 3 cm (suspectat / diagnosticat) – în special dacă diagnosticul incert afectează conduita terapeutică ulterioară,
- infertilitate asociată cu durere pelvină / tumoră pelvină (Bedaiwy, 2012).

Tratamentul chirurgical al endometriozei se poate realiza pe cale abdominală deschisă (laparotomie) sau prin tehnici chirurgicale minim invazive (laparoscopie, chirurgie robotică). Laparoscopia este în prezent metoda de primă intenție pentru diagnosticul și tratamentul chirurgical al endometriozei datorită unor multiple avantaje: abilitate diagnostică, capacitate crescută de expunere și abord a câmpului operator, durere postoperatorie redusă, durată de spitalizare scăzută și recuperare rapidă (Crosignani, 1996; Agarwal, 2019). În acest sub-capitol este prezentată conduita chirurgicală pe cale laparoscopică a leziunilor endometriozeice.

În funcție de gradul de radicalitate al intervenției, terapia chirurgicală a endometriozei se poate clasifica în tratament conservator și tratament radical (Bedaiwy, 2012). Tratamentul chirurgical conservator constă în ablația sau excizia tuturor leziunilor endometriozeice vizibile, prezervarea uterului și a țesutului ovarian și restaurarea anatomiei pelvine; terapia conservatoare se adresează pacienților de vârstă reproductivă care își propun obținerea unei sarcini în viitor sau femeilor tinere care doresc să evite menopauza indusă iatrogen (Bedaiwy, 2012). Tratamentul chirurgical radical presupune histerectomia totală cu anexectomie bilaterală asociată cu excizia completă a implanturilor endometriozeice identificabile macroscopic; tratamentul radical se adresează pacienților cu boală endometriozeică avansată care nu mai doresc obținerea unei sarcini, celor cu simptomatologie dureroasă persistentă refractară la terapia medicamentoasă sau chirurgicală conservatoare și celor cu alte patologii asociate (metroragii, leiomiom) (Bedaiwy, 2012).

## II. PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

### 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Fiind considerată o entitate fizio-patologică enigmatică, endometrioza constituie o boală inflamatorie cronică, benignă, care se caracterizează prin apariția și dezvoltarea țesutului endometrial în afara uterului (Giudice, 2010). Etiologia și fiziopatologia endometriozei nu sunt complet identificate până la momentul actual, în contrast cu cercetările științifice extensive desfășurate în acest sens (Sourial, 2014).

Endometrioza afectează preponderent grupul femeilor de vârstă reproductivă, unde înregistrează o incidență de 6-10% (Giudice, 2010). Cu o frecvență mai scăzută, endometrioza este întâlnită și în cazul adolescentelor sau a femeilor aflate în menopauză (Brosens, 2013).

Deși pot fi și asimptomatice, în mod clasic pacientele cu endometrioză se prezintă cu cel puțin un tip de durere pelvină (dismenoree, dispareunie sau durere pelvină cronică) asociată cu infertilitate (Agarwal, 2019).

În completarea examenului clinic, procesul diagnostic impune utilizarea investigațiilor imagistice. Ecografia TV constituie explorarea imagistică de primă linie pentru investigarea pacientelor suspecte de endometrioză (Guerriero, 2016; Bazot, 2017). În mod suplimentar, sensibilitatea și specificitatea profilului imagistic a leziunilor sunt crescute prin utilizarea IRM, în special în cazurile de endometrioză profundă (Foti, 2018).

Testele de laborator au o utilitate limitată în endometrioză deoarece nu au fost identificați până în prezent biomarkeri specifici care să permită elaborarea unui protocol de diagnostic non-invaziv pentru această patologie (Fassbender, 2015).

Simptomele nespecifice, complexitatea mecanismelor etiopatologice, cunoașterea insuficientă a acestei patologii de către corpul medical, lipsa markerilor biologici și absența unor protocoale uniforme de diagnostic și tratament adoptate pe scară largă impun endometrioza pe lista problemelor importante de sănătate publică (Agarwal, 2019). Diagnosticul definitiv al endometriozei este stabilit după un interval cuprins între 4 și 11 ani și se estimează că aproximativ 60% din cazuri rămân neidentificate (Agarwal, 2019; Morassutto, 2016). Endometrioza are un impact psiho-social marcant, afectează semnificativ calitatea vieții pacientelor, iar resursele economice utilizate pentru managementul acestei patologii sunt copleșitoare pentru sistemul economic global (Moradi, 2014; Simoens, 2012).

Plecând de la premisele expuse mai sus, consider că endometrioza este o patologie care în prezent suscită un real interes în comunitatea științifică internațională. Cercetarea doctorală

are ca scop general evaluarea statusului molecular al endometrului ectopic și eutopic, și în mod complementar analiza elementelor clinice, diagnostice și terapeutice care caracterizează endometrioza. Având în vedere numărul limitat de studii publicate în literatura de specialitate care tratează această temă, consider că datele evidențiate de studiul doctoral pot avea un impact considerabil pentru abordarea integrată a aspectelor clinice și moleculare în endometrioza.

Obiectivele cercetării doctorale sunt reprezentate de următoarele puncte:

1. Analiza profilului epidemiologic a pacientelor cu endometrioza
2. Analiza simptomatologiei clinice și a antecedentele personale fiziologice și patologice
3. Analiza rezultatelor investigațiilor imagistice
4. Analiza intervențiilor chirurgicale, a stadializării postoperatorii și corelația cu investigațiile imagistice ale pacientelor cu endometrioza
5. Profilul biochimic al endometrului ectopic
6. Influența progesteronului asupra profilului biochimic al endometrului ectopic
7. Expresia celulelor stem în endometrul eutopic al pacientelor cu și fără endometrioza

#### **4. Metodologia generală a cercetării**

În cadrul cercetării doctorale am desfășurat trei studii prospective, care au inclus în total 46 de paciente, dintre care 42 de paciente cu endometrioza și 4 paciente fără patologii cunoscute.

Cercetarea s-a derulat pe parcursul a trei ani, în perioada ianuarie 2015 – decembrie 2017. Studiile s-au desfășurat în 3 centre, reprezentate de: Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon” București, Spitalul „Euroclinic – Regina Maria” București și Institutul de Biochimie al Academiei Române.

Obiectivele, durata, criteriile de includere și excludere, metodologia cercetării, numărul de paciente înrolate și unitatea sanitară de includere au fost sistematizate succint, raportat la cele trei loturi de studiu, după cum urmează:

##### **Lotul 1:**

Obiective: Analiza profilului biochimic al endometrului ectopic la pacientele cu endometrioza.

Durata: 1 an (ianuarie 2015 – decembrie 2015).

Criterii de includere:

- simptomatologie clinică și investigații ecografice înalt sugestive pentru endometrioză

- acordarea consimțământului pentru tratamentul endometriozei prin intervenție chirurgicală laparoscopică

- acordarea consimțământului pentru prelevarea intraoperatorie și analiza biochimică a probelor de endometru ectopic

Criterii de excludere:

- tratament medicamentos anterior în ultimele 6 luni pentru endometrioză cu preparate hormonale

- boli autoimune

- boli genetice

- patologie infecțioasă în sfera pelvi-genitală

- diabet zaharat

- neoplazii

Metodologia studiului: Toate pacientele înrolate au fost supuse tratamentului chirurgical pe cale laparoscopică prin care s-a realizat excizia leziunilor endometrioze. Diagnosticul final de endometrioză a fost confirmat prin examen anatomo-patologic. În urma procedurii chirurgicale s-a realizat stadializarea rASRM și ENZIAN a fiecărui caz. Probele de endometru ectopic din leziunile endometrioze recoltate de la fiecare pacientă au fost analizate prin imunohistochimie pentru a evidenția expresia receptorilor de estrogen (ER), receptorilor de progesteron (PR), proteinei Bcl-2 și antigenului Ki-67. Expresia markerilor imunohistochimici din endometrul ectopic a fost analizată comparativ în funcție de stadiul rASRM a lotului studiat.

Paciente incluse în studiu: 14 paciente cu endometrioză.

Unitatea sanitară de includere: Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon” București – 8 paciente cu endometrioză; Spitalul „Euroclinic – Regina Maria” București – 6 paciente cu endometrioză.

**Lotul 2:**

Obiective: Evaluarea influenței progesteronului asupra profilului biochimic al endometrului ectopic la pacientele cu endometrioză.

Durata: 1 an (ianuarie 2016 – decembrie 2016).

Criterii de includere:

- simptomatologie clinică și investigații ecografice înalt sugestive pentru endometrioză

- acordarea consimțământului pentru două strategii terapeutice a endometriozei: intervenție chirurgicală laparoscopică sau tratament medicamentos cu Desogestrel 0,075 mg/zi pentru 6 luni preoperator urmat de intervenție chirurgicală laparoscopică

- prezența aceluiași stadiu rASRM pentru toate pacientele stabilit în urma intervenției chirurgicale

- acordarea consimțământului pentru prelevarea intraoperatorie și analiza biochimică a probelor de endometru ectopic

Criterii de excludere:

- tratament medicamentos anterior în ultimele 6 luni pentru endometrioză cu preparate hormonale

- boli autoimune

- boli genetice

- patologie infecțioasă în sfera pelvi-genitală

- diabet zaharat

- neoplazii

Metodologia studiului: Toate pacientele selectate (cele fără tratament preoperator și cele cu tratament preoperator pentru 6 luni cu Desogestrel 0,075 mg/zi) au fost supuse tratamentului chirurgical laparoscopic prin care s-a realizat excizia leziunilor de endometrioză. Diagnosticul de endometrioză a fost confirmat prin examen anatomo-patologic. În urma intervenției chirurgicale s-a realizat stadializarea rASRM și ENZIAN a fiecărui caz și s-au înrolat în studiu 23 de paciente cu endometrioză stadiul IV rASRM (14 paciente fără tratament preoperator și 9 paciente cu tratament preoperator pentru 6 luni cu Desogestrel 0,075 mg/zi). Probele de endometru ectopic din leziunile endometriozeice recoltate de la fiecare pacientă au fost analizate prin imunohistochimie pentru a evidenția expresia receptorilor de estrogen (ER), receptorilor de progesteron (PR), proteinei Bcl-2 și antigenului Ki-67. Expresia markerilor imunohistochimici din endometrul ectopic a fost analizată comparativ, în funcție de prezența sau absența tratamentului preoperator în lotul studiat.

Paciente incluse în studiu: 23 paciente, dintre care 14 paciente cu endometrioză stadiul IV rASRM fără tratament preoperator și 9 paciente cu endometrioză stadiul IV rASRM care au primit tratament preoperator pentru 6 luni cu Desogestrel 0,075 mg/zi.

Unitatea sanitară de includere: Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon” București – 9 paciente cu endometrioză fără tratament preoperator și 6 paciente cu endometrioză care au primit tratament preoperator pentru 6 luni cu Desogestrel 0,075 mg/zi; Spitalul „Euroclinic –

Regina Maria” București – 5 paciente cu endometrioză fără tratament preoperator și 3 paciente cu endometrioză care au primit tratament preoperator pentru 6 luni cu Desogestrel 0,075 mg/zi.

### **Lotul 3:**

Obiective: Evaluarea expresiei celulelor stem în endometrul eutopic al pacientelor cu și fără endometrioză.

Durata: 1 an (ianuarie 2017 – decembrie 2017).

#### Criterii de includere – paciente cu endometrioză:

- simptomatologie clinică și investigații ecografice înalt sugestive pentru endometrioză
- acordarea consimțământului pentru tratamentul endometriozei prin intervenție chirurgicală laparoscopică
- acordarea consimțământului pentru recoltarea și analiza probelor de endometru eutopic

#### Criterii de excludere – paciente cu endometrioză:

- boli autoimune
- boli genetice
- patologie infecțioasă în sfera pelvi-genitală
- diabet zaharat
- neoplazii

#### Criterii de includere – paciente fără endometrioză:

- absența simptomatologiei clinice sau a investigațiilor ecografice înalt sugestive pentru endometrioză
- absența tratamentului cronic cu contraceptive orale combinate
- acordarea consimțământului pentru recoltarea și analiza probelor de endometru eutopic

#### Criterii de excludere – paciente fără endometrioză:

- boli autoimune
- boli genetice
- patologie infecțioasă în sfera pelvi-genitală
- diabet zaharat
- neoplazii

Metodologia studiului: Toate pacientele cu simptomatologie clinică și investigații ecografice înalt sugestive pentru endometrioză au fost supuse tratamentului chirurgical

laparoscopic prin care s-a realizat excizia leziunilor de endometrioză. Diagnosticul de endometrioză a fost confirmat prin examen anatomo-patologic. În urma intervenției chirurgicale s-a realizat stadializarea rASRM și ENZIAN a fiecărui caz.

Tuturor pacientelor selectate (5 cu endometrioză și 4 fără endometrioză sau alte patologii cunoscute) li s-au recoltat probe de endometru eutopic prin colectarea sângelui menstrual cu ajutorul unei cupe menstruale de silicon în timpul primelor două zile de menstruație. Probele de endometru eutopic recoltate au fost evaluate în vederea identificării expresiei celulelor stem. Expresia celulelor stem a fost analizată comparativ, în funcție de prezența sau absența endometriozei în lotul studiat.

Paciente incluse în studiu: 9 paciente, dintre care 5 paciente cu endometrioză și 4 paciente fără endometrioză sau alte patologii cunoscute.

Unitatea sanitară de includere: Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon” București – 2 paciente cu endometrioză și 3 paciente fără endometrioză sau alte patologii cunoscute; Spitalul „Euroclinic – Regina Maria” București – 3 paciente cu endometrioză și 1 pacientă fără endometrioză sau alte patologii cunoscute.

În cazul tuturor celor 42 de paciente cu endometrioză incluse în cercetarea doctorală s-au analizat în mod complementar față de cele 3 direcții principale de cercetare descrise anterior următoarele aspecte:

- profilul epidemiologic
- simptomatologia clinică și antecedentele personale fiziologice și patologice
- rezultatele investigațiilor imagistice
- rezultatele intervențiilor chirurgicale, a stadializării postoperatorii și corelația cu investigațiile imagistice.

Pentru îndeplinirea scopului cercetării, au fost colectate date despre caracteristicile socio-demografice ale pacientelor cu endometrioză (vârstă, mediu de rezidență, nivel de educație, ocupație, stare civilă), caracteristici epidemiologice (status ponderal, consum de tutun), antecedente personale fiziologice (menarhă, numărul nașterilor), antecedente heredocolaterale (antecedente personale de endometrioză), antecedente personale patologice (endometrioză, intervenții chirurgicale ginecologice și pentru endometrioză), simptomatologia preoperatorie, simptomatologia actuală, investigațiile imagistice, intervenția chirurgicală actuală, stadializarea endometriozei, profilul biochimic al endometrului ectopic și expresia celulelor stem la nivelul endometrului eutopic.



Datele colectate în vederea realizării cercetării au inclus variabile calitative (acele variabile care exprimă însușiri, caracteristici) și variabile cantitative (variabile care pot fi exprimate numeric). S-au colectat atât variabile calitative nominale și ordinale, cât și variabile cantitative continue și discrete. Variabilele calitative nominale au fost: menarhă precoce, fumat, mediu de proveniență, ocupație, stare civilă, intervenții chirurgicale ginecologice, istoric dismenoree / dispareunie / durere pelvină cronică, tratament dismenoree / durere pelvină cronică, investigații paraclinice ETV / IRM, excizie noduli endometriozi, clasificare ENZIAN, ER epitelial / stromal (pozitiv / negativ), PR epitelial / stromal (pozitiv / negativ), Bcl-2 epitelial / stromal (pozitiv / negativ), Ki-67 epitelial / stromal (pozitiv / negativ). Variabilele calitative ordinale au fost reprezentate de: status ponderal, educație, caracter dismenoree / dispareunie, limitarea activității profesionale, afectarea activității sociale, caracter durere pelvină cronică, stadiu rASRM. Variabilele cantitative continue au constat în: vârstă, indice de masă corporală, menarhă, vârstă debut dismenoree / dispareunie, număr zile dismenoree / lună; durere pelvină cronică / lună; simptomatologie dureroasă pelvină / lună, intensitate dismenoree / dispareunie / durere pelvină cronică, vârstă prim consult pentru simptomatologie dureroasă pelvină, vârstă stabilire diagnostic de endometrioză, ER epitelial / stromal (%), PR epitelial / stromal (%), Bcl-2 epitelial / stromal (%), Ki-67 epitelial / stromal (%). Variabilele cantitative discrete au fost: număr nașteri (total / vaginale / cezariană), număr intervenții chirurgicale pentru endometrioză, număr medici consultați pentru simptomatologie dureroasă pelvină.

Variabilele calitative, atât cele nominale, cât și cele ordinale, au fost analizate atât ca frecvențe absolute, cât și ca frecvențe relative.

Variabilele cantitative continue au fost analizate inițial din punct de vedere al distribuției. Distribuția variabilelor cantitative continue a fost testată cu ajutorul testului Kolmogorov Smirnov.

În cazul distribuției conform legii Gauss-Laplace – normale (gaussiene), s-au analizat indicatorii de tendință centrală (medie) și de dispersie (deviație standard). Astfel, media reprezintă raportul dintre suma valorilor și numărul acestora. Deviația standard constituie rădăcina pătrată din varianță, unde varianța este diferența dintre media ponderată a pătratelor valorilor variabilei și pătratul mediei aritmetice.

În cazul variabilelor care au distribuție non-gaussiană (non-normală), s-au analizat indicatorii de tendință centrală (mediană, respectiv percentila 50) și de dispersie (valoarea minimă și valoarea maximă, percentila 25 și percentila 75).

Variabilele cantitative discrete au fost analizate din punct de vedere al frecvențelor absolute și relative procentuale.

Testele statistice care au fost utilizate pentru prezentarea rezultatelor cercetării sunt sintetizate în tabelul 4.1.

Tabel 4.1. Testele de semnificație statistică utilizate

| Tipul variabilei                | Distribuție (normală/ non-normală) | Tipul testelor (parametric/ non-parametric) | Numărul loturilor                       | Teste utilizate                      |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| Variabilă calitativă dihotomică | -                                  | -                                           | -                                       | Test chi square<br>Test Fisher exact |
|                                 |                                    | -                                           |                                         | Regresie logistică                   |
| Variabilă calitativă ordinală   | Distribuție non-normală            | Teste non-parametrice                       | Corelația a 2 variabile în același grup | Coeficient de corelație Spearman     |
| Variabilă cantitativă continuă  |                                    |                                             | Comparația a 2 grupuri                  | Test Mann Whitney U<br>Test Wilcoxon |
|                                 |                                    |                                             | Comparația a $\geq 3$ grupuri           | Test Kruskal Wallis                  |
| Variabilă cantitativă continuă  | Distribuție normală                | Teste parametrice                           | Corelația a 2 variabile în același grup | Coeficient de corelație Pearson      |
|                                 |                                    |                                             | Comparația a 2 grupuri                  | Test t (student)                     |
|                                 |                                    |                                             | Comparația a $\geq 3$ grupuri           | Test F (Anova)                       |

A fost stabilit pragul semnificației statistice la valoarea de 0,05.

Datele au fost colectate utilizând programul Microsoft Office Excel, iar, după aceea, aceste date au fost definite și codificate în format SPSS. Analiza statistică a datelor colectate s-a realizat utilizând programul SPSS 23.0.

## 5. Profilul epidemiologic al lotului studiat

### 5.1. Material și metodă

Obiectivul acestei evaluări este de a prezenta distribuția variabilelor epidemiologice și a caracteristicilor socio-demografice în lotul studiat.

Pentru cele 42 de paciente cu endometrioză incluse în studiu au fost documentate următoarele variabile din informațiile anamnestice: vârsta, anul includerii în studiu, unitate sanitară unde au fost incluse în studiu, indicele de masă corporală (IMC), vârsta de debut a menarhei, statutul de fumător (da / nu), mediul de proveniență (rural / urban), gradul de educație – ultima școală absolvită (liceu / studii superioare), ocupația (casnică / angajată / studentă / șomeră), starea civilă (necăsătorită / căsătorită / divorțată), numărul de nașteri pe cale vaginală și numărul de nașteri prin operație cezariană.

## **5.2. Rezultate, discuții și concluzii**

Lotul analizat a inclus paciente cu vârsta cuprinsă între 23 și 42 de ani, vârsta medie fiind de  $32,14 \pm 5,34$  ani. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care arată că incidența cea mai mare a endometriozei se înregistrează în cazul femeilor de vârstă reproductivă (Giudice, 2010; Parasar, 2017).

Cele mai multe paciente cu endometrioză din acest studiu s-au încadrat în intervalul de vârstă 30 – 39 de ani (60,87%). Această repartitie este în concordanță cu anumite schimbări socio-demografice care caracterizează populația feminină în prezent: decada a treia de viață este în general rezervată dezvoltării carierei profesionale iar obținerea unei sarcini este amânată pentru intervalul de vârstă 30 – 39 de ani, când femeile solicită asistență medicală pentru consult preconcepțional sau pentru probleme legate de reproducere (Missmer, 2004; Vercellini, 2014).

În lotul analizat, indicele mediu de masă corporală a fost de  $21,57 \pm 3,44$  kg/m<sup>2</sup>. Din punctul de vedere al statusului ponderal, distribuția lotului a fost heterogenă, iar prevalența supraponderabilității și a obezității a fost de 16,7%. Având în vedere că această distribuție a lotului raportată la statusul ponderal nu are semnificație statistică, supraponderabilitatea și obezitatea nu pot fi considerați factori de protecție împotriva endometriozei în lotul studiat, așa cum a fost descris de alți autori (Parasar, 2017).

Menarha precoce este considerată un factor de risc pentru apariția endometriozei (Vercellini, 2014; Parasar, 2017). Prevalența menarhei precoce în lotul analizat a fost de 64,3%, dar lipsa semnificației statistice nu poate impune menarha precoce ca un factor de risc pentru endometrioză în grupul de paciente incluse în studiu.

Fumatul este citat ca un factor de protecție pentru apariția endometriozei, prin reducerea nivelurilor circulante de estrogeni (Parasar, 2017). În lotul de 42 de paciente cu endometrioză, prevalența fumatului a fost de 26,2%; absența semnificației statistice nu confirmă fumatul ca un factor de protecție pentru endometrioză în lotul analizat.

Majoritatea pacienților din lotul analizat au domiciliul în mediul urban (90,5%), fiind înregistrată o diferență semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) față de ponderea pacienților provenite din mediul rural (9,5%). Raportat la nivelul de educație și ocupație, 83,3% dintre pacientele analizate au studii superioare și 83,3% sunt angajate. Această constatare este în concordanță cu alte studii, care consideră că endometrioza are o incidență ridicată în societăți dezvoltate din punct de vedere socio-economic (Miyazawa, 1976).

Multiparitatea este considerată un factor de protecție în relație cu apariția endometriozei (Parasar, 2017). Nașterea prin operație cezariană este privită de unii autori ca un factor de risc pentru endometrioză (Bergqvist, 1993). În lotul de paciente analizat, istoricul de multiparitate a înregistrat o prevalență de 2,4% iar cel de naștere prin operație cezariană o prevalență de 9,5%. Având în vedere absența unui lot de control în studiul de față care să conducă la validarea statistică a acestor factori, multiparitatea și nașterile prin operație cezariană nu se pot constitui ca factor de protecție respectiv de risc prin perspectiva lotului de paciente analizat în cadrul cercetării prezente.

## **6. Analiza chestionarului de evaluare preoperatorie și a simptomatologiei clinice**

### **6.1. Material și metodă**

Obiectivele acestei etape a cercetării sunt reprezentate de evaluarea antecedentelor pacienților (heredo-colaterale, personale patologice), evaluarea simptomatologiei clinice actuale și analiza impactului simptomatologiei asupra calității vieții pacientei.

Toate pacientele incluse în analiză au completat înainte de intervenția chirurgicală un chestionar de evaluare preoperatorie. Chestionarul de evaluare preoperatorie a fost structurat în 25 de puncte, după cum urmează (în paranteză, cu caractere de tip *italic*, sunt variantele de răspuns la anumite puncte):

1. Antecedente familiale de endometrioză – aveți în familie rude de gradul I diagnosticate cu endometrioză? (*Da / Nu*)
2. Antedente personale de endometrioză – ați fost diagnosticată până în prezent cu endometrioză? (*Da / Nu*)
3. Antecedente personale de intervenții chirurgicale ginecologice – câte intervenții chirurgicale ginecologice ați avut până în prezent?
4. Dacă ați avut intervenții chirurgicale ginecologice, specificați tipul intervenției.

5. Câte intervenții chirurgicale pentru endometrioză ați avut până în prezent?
6. Aveți istoric de durere în timpul menstruației (dismenoree)? (*Da / Nu*)
7. Durerea în timpul menstruației a apărut de la prima menstruație (dismenoree primară) sau ulterior (dismenoree secundară)? (*Primară / Secundară*)
8. La ce vârstă a debutat durerea în timpul menstruației?
9. Câte zile/lună sunteți afectată de durerea din timpul menstruației?
10. Specificați momentul de debut a durerii asociată menstruației raportată la perioada menstruației (*Cu 1 zi sau 2 înainte de menstruație / Prima zi a menstruației / Ziua 2 sau 3 a menstruației / Cu 1 zi sau 2 după încetarea menstruației*)
11. Utilizați de regulă un medicament pentru tratamentul durerii la menstruație? Dacă da, specificați medicamentul.
12. Evaluați durerea asociată menstruației (conform scalei analog vizuale a durerii de la 0 la 10; 0 = fără durere → 10 = durere extremă).
13. Aveți istoric de durere în timpul contactului sexual (dispareunie)? (*Da / Nu*)
14. Durerea în timpul contactului sexual a apărut la debutul vieții sexuale (dispareunie primară) sau ulterior (dispareunie secundară)? (*Primară / Secundară*)
15. La ce vârstă a debutat durerea în timpul contactului sexual?
16. Evaluați durerea asociată contactului sexual (conform scalei analog vizuale a durerii de la 0 la 10; 0 = fără durere → 10 = durere extremă).
17. Aveți istoric de durere pelvină cronică (durere pelvină în afara menstruației)? (*Da / Nu*)
18. Câte zile/lună sunteți afectată de durerea pelvină cronică?
19. Utilizați de regulă un medicament pentru tratamentul durerii pelvine cronice? Dacă da, specificați medicamentul.
20. Evaluați durerea pelvină cronică (conform scalei analog vizuale a durerii de la 0 la 10; 0 = fără durere → 10 = durere extremă)
21. Simptomatologia dureroasă pelvină v-a limitat activitatea profesională? (*Tot timpul / Majoritatea timpului / O parte din timp / Puțin timp / Niciodată*)
22. În ce măsură simptomatologia dureroasă pelvină și problemele emoționale asociate de aceasta v-au afectat activitatea socială? (*Deloc / Puțin / Moderat / Destul de mare / Extrem de mare*)
23. La ce vârstă ați fost consultată prima dată pentru simptomatologie dureroasă pelvină (durere în timpul menstruației / durere în timpul contactului sexual / durere pelvină cronică)?

24. Specificați numărul de medici care v-au consultat pentru simptomatologia dureroasă pelvină (durere în timpul menstruației / durere în timpul contactului sexual / durere pelvină cronică).
25. La ce vârstă a fost stabilit primul diagnostic de endometrioză?

Simptomatologia actuală a tuturor pacientelor incluse în studiu a fost evaluată prin notarea din anamneză a prezenței dismenoreei, dispareuniei, durerii pelvine cronice, infertilității (primare / secundare) și a simptomatologiei gastro-intestinale. Durerea pelvină cronică a fost documentată prin alegerea unui răspuns din următoarele variante: nu am de obicei dureri în afara menstruației / simt ocazional dureri pelvine între menstruații / simt dureri pelvine între menstruații mai mult de 12 zile per ciclu menstrual / simt dureri continue care mă obligă în mod regulat să iau medicamente antialgice. Simptomatologia gastro-intestinală a fost atribuită unei paciente dacă aceasta certifica prezența unuia sau mai multor simptome (defecație dureroasă, prezența sângelui în materiile fecale, balonare, constipație, diaree, aspect modificat al materiilor fecale); alte patologii gastro-intestinale au fost excluse prin diagnostic diferențial.

## **6.2. Rezultate, discuții și concluzii**

În lotul analizat doar 3 paciente (reprezentând 7,1% din total) au antecedente familiale de endometrioză, fiind înregistrată o diferență semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) față de cele 39 de paciente (92,9%) fără antecedente familiale de endometrioză. Rezultatele obținute în cercetarea prezentă subliniază importanța componentei genetice în etiopatogenia endometriozei, legătură care este evidențiată în literatura de specialitate (Stefansson, 2002; Nouri, 2010).

Din punctul de vedere al istoricului personal, lotul analizat este caracterizat de prezența antecedentelor chirurgicale ginecologice la 47,62% dintre paciente și de prezența istoricului personal de endometrioză la 42,9% (18 paciente). Rezultatele obținute în studiul prezent sunt în concordanță cu observațiile cercetărilor anterioare a altor autori, care evocă o rată generală de reapariție a endometriozei cuprinsă între 6% și 67% (Bozdog, 2015). Din cele 18 paciente cu antecedente personale de endometrioză din lotul studiat, 16 paciente au istoric de intervenții chirurgicale pentru endometrioză (minimul a fost de o intervenție chirurgicală în cazul a 11 paciente și maximul a fost de 6 intervenții chirurgicale întâlnit în cazul unei singure paciente). Având în vedere că toate cele 42 de paciente incluse în analiză au fost confirmate cu endometrioză în urma intervenției chirurgicale și a analizei histopatologice, se observă în lotul studiat o rată de recurență a endometriozei în urma intervenției chirurgicale pentru

endometrioasă de 38,1%. Rata de recurență a lotului de paciente studiat se încadrează în intervalul 21% – 40-50% constatat anterior de Guo (Guo, 2009).

Raportat la simptomatologia dureroasă cea mai frecventă a pacientelor cu endometrioasă incluse în analiză, dismenoreea ocupă primul loc fiind prezentă la 40 de paciente (95,2%), durerea pelvină cronică afectează 32 de paciente (76,2%), iar dispareunia este identificată la 26 de paciente (61,9%). Rezultatele obținute sunt similare cu publicațiile de specialitate precedente, care stipulează că cele trei forme de durere pelvină menționate anterior reprezintă cele mai frecvente simptome în endometrioasă, iar dismenoreea constituie simptomul cel mai frecvent întâlnit (Taylor, 2018).

Infertilitatea este prezentă la 27 de paciente (64,29%) din lotul analizat; infertilitatea primară este identificată la 88,89% dintre cele 27 de paciente cu infertilitate. Procentul crescut care caracterizează prezența infertilității se corelează cu alte publicații care consideră că în endometrioasă infertilitatea este un simptom primordial alături de durerea pelvină (Kennedy, 2005; Lessey, 2011; Missmer, 2004). Cu o frecvență mai scăzută, simptomele gastro-intestinale sunt prezente la 16 paciente (38,10%) din lotul studiat.

Incidența dismenoreei în studiul prezentat (95,2%) este mai mare decât intervalul 50-80% raportat anterior de Giudice (Giudice, 2010). Majoritatea pacientelor cu dismenoree se prezintă cu dismenoree secundară (22 de paciente – 55% din cele 40 de paciente cu dismenoree); acest rezultat se corelează cu publicațiile anterioare care evocă dismenoreea secundară ca fiind cea mai frecventă formă de dismenoree întâlnită în endometrioasă (Taylor, 2018). În lotul studiat, numărul mediu de zile pe parcursul unei luni în care pacientele sunt afectate de dismenoree este de  $3,85 \pm 3,58$  zile și cele mai multe dintre paciente (19 paciente – 45,2%) raportează că momentul de debut a dismenoreei este cu o zi sau două zile înainte de apariția menstruației. Aceste rezultate se suprapun peste datele publicate de Taylor care evidențiază că dismenoreea asociată endometriozei apare tipic cu 24-48 de ore înainte de debutul menstruației și este prezentă pentru mai mult de 3 zile (Taylor, 2018).

În cadrul lotului studiat, 25 de paciente prezintă dispareunie secundară (96,15% din cele 26 de paciente cu dispareunie). Acest rezultat confirmă datele anterioare din literatura de specialitate, care subliniază că endometrioza se caracterizează prin apariția dispareuniei secundare (Ferrero, 2005).

Analiza celor 25 de paciente care prezintă simultan dismenoree și dispareunie a evidențiat că dispareunia a apărut ulterior dismenoreei la 23 de paciente; în același lot de 25 de paciente, vârsta medie de apariție a dismenoreei a fost de  $16,16 \pm 5,84$  ani și vârsta medie de apariție a dispareuniei a fost de  $27,20 \pm 5,63$  ani. Această descoperire se corelează cu datele

publicate de Agarwal, care evidențiază că dismenoreea precede apariția dispareuniei în evoluția endometriozei (Agarwal, 2019).

În funcție de tratamentul cronic utilizat de paciente pentru ameliorarea simptomatologiei dureroase pelvine, lotul analizat cuprinde 35 de paciente (87,5% din cele 40 de paciente cu dismenoree) care urmează tratament pentru dismenoree (AINS, AINS + antispastice) și 21 paciente (65,6% din cele 32 de paciente cu durere pelvină cronică) care folosesc medicație pentru durere pelvină cronică (AINS, AINS + antispastice). Utilizarea frecventă a tratamentelor cronice medicamentoase pentru controlul durerii în endometrioză a fost raportată și de Moradi (Moradi, 2014).

Analiza impactului tuturor simptomelor de durere pelvină (dismenoree, dispareunie și durere pelvină cronică) asupra activității profesionale și sociale evidențiază că intensitatea dismenoreei se corelează (semnificativ statistic) cu limitarea activității profesionale și cu afectarea vieții sociale. În același registru, cercetarea prezentă a constatat că starea civilă nu influențează impactul dismenoreei asupra activității profesionale și sociale. Simptomatologia dureroasă pelvină (dismenoreea și durerea pelvină cronică) afectează pacientele cu endometrioză un număr mediu de  $7,81 \pm 6,81$  zile în decurs de o lună. Aceste rezultate confirmă capacitatea ridicată a endometriozei de afectare a calității vieții pacientelor și de limitare a activităților socio-profesionale (Moradi, 2014).

În cazul celor 40 de paciente cu dismenoree din lotul studiat, vârsta medie de apariție a dismenoreei este de  $18,40 \pm 7,49$  ani, semnificativ mai mică decât vârsta primului consult pentru simptomatologie dureroasă pelvină ( $25,73 \pm 6,90$  ani). Numărul de medici consultați anterior pentru simptomatologia dureroasă pelvină variază între 0 și 16, a înregistrat o valoare medie de aproximativ 4 medici (valoarea mediană de 3,5), iar 25% dintre paciente au consultat mai mult de 5 medici până la stabilirea diagnosticului definitiv de endometrioză. Intervalul de timp necesar stabilirii diagnosticului de endometrioză în lotul analizat are o valoare medie de aproximativ 4 ani (valoarea mediană de 2 ani). Rezultatele obținute în studiul prezent sunt într-o relativă concordanță cu datele publicate alți autori, care subliniază amânarea de către paciente a consultului medical pentru simptomatologia dureroasă pelvină, nerecunoașterea bolii de către medic și greșelile de diagnostic – toate aceste elemente conduc la un număr crescut de consulturi medicale la medici diferiți și la întârzierea diagnosticului definitiv de endometrioză pentru o perioadă de 4 până la 11 ani (Agarwal, 2019).

Raportat la mediul de proveniență, analiza lotului a evidențiat că intervalul mediu de timp dintre vârsta solicitării primului consult pentru simptomatologie dureroasă pelvină și vârstă de instalare a dismenoreei nu este semnificativ statistic diferit între pacientele din mediul



urban ( $7,11 \pm 7,22$  ani) și cele din mediul rural ( $9,25 \pm 9,94$  ani). Totuși, intervalul mediu de diagnostic a endometriozei este semnificativ statistic diferit între pacientele din mediul urban ( $3,53 \pm 4,05$  ani) față de cele din mediul rural ( $8,75 \pm 7,88$  ani). Aceste rezultate pot sugera un nivel de acces similar la asistență medicală primară (generalistă) indiferent de mediul de proveniență, dar un acces mai facil la asistență medicală specializată (medic ginecolog) sau supraspecializată (medic ginecolog supraspecializat în endometrioză) în cazul pacientelor provenite din mediul urban comparativ cu cele provenite din mediul rural.

## **7. Analiza investigațiilor imagistice**

### **7.1. Material și metodă**

Această etapă a cercetării își propune o analiză a identificării leziunilor endometrioze prin ETV și IRM, precum și identificarea unei corelații între capacitatea de decelare a leziunilor de către ETV comparativ cu IRM.

Toate cele 42 de paciente incluse în analiză au fost examinate prin ecografie TV. Toate examinările ecografice au fost realizate de către doi medici ginecologi cu experiență în endometrioză utilizând un ecograf Voluson E8 Expert (GE Healthcare, Statele Unite ale Americii) cu transductor vaginal de 7,5 Mhz. În fiecare caz ecografia TV a urmat același protocol de examinare prestabilit (similar celui descris în subcapitolul 2.3.1.) care a urmărit identificarea leziunilor endometrioze la nivelul ovarelor, uterului, compartimentului pelvin anterior și compartimentului pelvin posterior.

Metodologia inițială și-a propus examinarea prin IRM a tuturor pacientelor cu endometrioză. Datorită unor anumite probleme tehnice coroborate în unele cazuri cu lipsa resurselor financiare, 8 paciente (din totalul de 42) nu au fost examinate prin IRM; restul de 34 de paciente au fost examinate cu ajutorul unui sistem de rezonanță magnetică de 1,5 Tesla. Examinările IRM au utilizat un protocol de pregătire și examinare specific endometriozei (descriș în subcapitolul 2.3.4.) și au fost realizate de doi medici radiologi cu competență în IRM.

Pentru standardizare și analiza statistică a rezultatelor au fost notate în cazul fiecărei paciente leziunile endometrioze decelate prin ecografie TV și IRM la nivelul ovarelor, septului rectovaginal, parametrelor, ligamentelor uterosacrare și rectosigmoidului.

### **7.2. Rezultate, discuții și concluzii**

În lotul analizat de 42 de paciente cu endometrioză, chistul ovarian endometrioic a fost identificat la 38 de paciente (90,48%) prin ETV și la 28 de paciente (66,67%) prin IRM. Aceste

rezultate sunt în concordanță cu studiile publicate anterior, care specifică că endometrioamele ovariene sunt diagnosticate frecvent prin ETV, cu o acuratețe crescută și într-o manieră facilă (Guerriero, 2016; Van Holsbeke, 2010). IRM este o investigație imagistică cu o acuratețe superioară pentru detectarea endometriomului ovarian prin comparație cu ETV; în sprijinul acestor afirmații, IRM este recomandat ca metodă standard de diagnostic imagistic pentru diagnosticul diferențial al formațiunilor tumorale ovariene și anexiale (Kinkel, 2006; Foti, 2018). Identificarea în cazul studiului prezent a unui număr mai mic de chisturi ovariene endometrioizice prin IRM comparativ cu ETV poate părea surprinzătoare, dar trebuie luat în considerare numărul mai mic al pacientelor care au fost examinate prin IRM (34 de paciente) prin comparație cu numărul pacientelor examinate prin ETV (42 de paciente), precum și confirmarea sau infirmarea leziunilor în urma intervenției chirurgicale.

Nodulul de sept rectovaginal a fost detectat la 3 paciente (7,14%) prin ETV și la 10 paciente prin IRM. Nodulul de la nivelul parametrului / ligamentului uterosacrat a fost identificat la 9 paciente (21,43%) prin ETV și la 18 paciente (42,86%) prin IRM. Nodulul rectosigmoidian a fost evidențiat la 14 paciente prin ETV (33,33%) și la 18 paciente (42,86%) prin IRM. Aceste rezultate confirmă datele publicate anterior în literatura de specialitate care consideră IRM investigația imagistică de elecție pentru diagnosticul leziunilor de endometrioză profundă (Foti, 2018; Bazot, 2017).

Pentru o comparație corectă între capacitatea ETV și a IRM de diagnostic a leziunilor endometrioizice, este necesară completarea datelor imagistice cu identificarea intraoperatorie a leziunilor și confirmarea histopatologică. În cadrul unei secțiuni din capitolul următor (capitolul 8) a fost analizată corelația dintre examenele imagistice și leziunile descoperite intraoperator prin calcularea sensibilității și specificității ETV și IRM pentru identificarea leziunilor endometrioizice.

Analiza comparativă a celor două metode imagistice evidențiază că ecografia transvaginală are capacitatea de a obține rezultate cu concordanță satisfăcătoare privind identificarea leziunilor endometrioizice (endometriom ovarian, nodul de sept rectovaginal, nodul din parametru / ligament uterosacrat, nodul rectosigmoidian) prin comparație cu imagistica prin rezonanță magnetică.

## **8. Analiza intervențiilor chirurgicale și stadializarea chirurgicală**

### **8.1. Material și metodă**

Această etapă a cercetării are următoarele obiective: analiza leziunilor endometriozeice identificate intraoperator, evaluarea stadializării chirurgicale, evaluarea capacității de diagnostic a leziunilor endometriozeice a ecografiei TV și a IRM (prin corelarea rezultatelor obținute în capitolul 7 cu descoperirile intraoperatorii) și analiza relației dintre simptomatologie și leziunile endometriozeice.

Toate cele 42 de paciente cu endometrioză au fost supuse intervenției chirurgicale laparoscopice. Toate intervențiile chirurgicale au fost de tip conservator și au vizat excizia tuturor leziunilor endometriozeice identificabile intraoperator, cu preservarea uterului și a ovarelor; în cazul tuturor leziunilor de endometrioză rectosigmoidiană s-a practicat intervenție conservatoare prin rezeecție de tip shaving. Prezența endometriozei a fost confirmată prin examen anatomo-patologic.

Pacientele incluse în lotul de cercetare au fost caracterizate prin cuantificarea leziunilor endometriozeice identificate și excizate intraoperator, după următorul tipar de evaluare: chist ovarian endometriozeic, leziuni peritoneale de endometrioză superficială, nodul de sept rectovaginal, nodul parametrial sau de ligament uterosacrat, nodul rectosigmoidian. În cazul chisturilor ovariene endometriozeice, a nodulilor parametriali sau de ligamente uterosacrate s-a reținut localizarea leziunii: dreapta, stânga sau bilateral. Diagnosticul de endometrioză a fost confirmat prin examen anatomo-patologic. După intervenția chirurgicală toate pacientele au fost stadializate cu ajutorul clasificărilor rASRM și ENZIAN.

### **8.2. Rezultate, discuții și concluzii**

Intervenția chirurgicală a identificat următoarele leziuni de endometrioză profundă la nivelul lotului analizat, în ordinea descrescătoare a frecvenței: nodul de parametru / ligament uterosacrat (69,05%), nodul rectosigmoidian (52,38%) și nodul de sept rectovaginal (16,67%). Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele despre incidența leziunilor de endometrioză profundă publicate de Chapron (Chapron, 2006).

În raport cu planul sagital al corpului, leziunile endometriozeice ovariene și ale parametrului / ligamentului uterosacrat identificate în lotul analizat comportă o distribuție simetrică pentru partea stângă și pentru partea dreaptă. Aceste rezultate sunt în contradicție cu publicațiile anterioare care consideră că localizarea predominantă a leziunilor endometriozeice este pe partea stângă a corpului (Chapron, 2006).

Raportat la identificarea chistului ovarian endometrioic, în cadrul lotului studiat ETV asociază o acuratețe crescută, de 95,24% (95% CI = 83,84% – 99,42%). Acest rezultat confirmă datele publicate anterior de Guerriero (Guerriero, 2016). Identificarea prin IRM a endometriomului ovarian în cadrul cercetării asociază o acuratețe de 100,00% (95%CI = 89,72% – 100,00%). Deși similare, aceste rezultate confirmă capacitatea superioară de diagnostic a IRM comparativ cu ETV în cazul chistului ovarian endometrioic (Kinkel, 2006; Foti, 2018).

În cazul nodulului endometrioic de sept rectovaginal, în lotul studiat ETV asociază o sensibilitate de 28,57% (95% CI = 3,67% – 70,96%) și o specificitate 97,14% (95% CI = 85,08% – 99,93%). Aceste rezultate confirmă parțial datele publicate de Guerriero, care a obținut o sensibilitate de 59% (95% CI = 26% – 86%) și o specificitate de 97% (95% CI = 94% – 99%) (Guerriero, 2018). Pentru nodulul endometrioic de sept rectovaginal IRM asociază o sensibilitate de 100,00% (95% CI = 54,07% – 100,00%) și o specificitate de 85,71% (95% CI = 67,33% – 95,97%). Aceste rezultate sunt ușor discordante față de datele publicate anterior, care au raportat o sensibilitate de 66% (95% CI = 51% – 79%) și o specificitate de 97% (95% CI = 89% – 99%) (Guerriero, 2018).

Studiul prezent a identificat nodulii endometrioici din parametru / ligament uterosacrat prin ETV cu o sensibilitate de 31,03% (95% CI = 15,28% – 50,83%) și o specificitate de 100,00% (95% CI = 75,29% – 100,00%). Rezultatele obținute se corelează parțial cu cele raportate de Guerriero, care a obținut o sensibilitate de 67% (95% CI = 55% – 77%) și o specificitate de 86% (95% CI = 73% – 93%) (Guerriero, 2018). Capacitatea IRM de identificare a nodulului endometrioic din parametru / ligament uterosacrat asociază o sensibilitate de 69,57% (95% CI = 47,08% – 86,79%) și o specificitate de 81,82% (95% CI = 48,22% – 97,72%). Rezultatele obținute confirmă parțial datele publicate de Guerriero, care a obținut o sensibilitate de 70% (95% CI = 55% – 82%) și o specificitate de 93% (95% CI = 87% – 97%) (Guerriero, 2018).

În cadrul lotului studiat, nodulul endometrioic rectosigmoidian a fost identificat prin ETV cu o sensibilitate de 40,91% (95% CI = 20,71% – 63,65%) și o specificitate de 75,00% (95% CI = 50,90% – 91,34%); capacitatea de diagnostic a ETV a fost inferioară IRM, care a asociat o sensibilitate de 94,74% (95% CI = 73,97% – 99,87%) și o specificitate de 100,00% (95% CI = 78,20% – 100,00%). Rezultatele obținute se corelează parțial cu datele publicate de Guerriero, care a obținut pentru ETV o sensibilitate de 85% (95% CI = 68% – 94%) și o specificitate de 96% (95% CI = 85% – 99%), iar pentru IRM o sensibilitate de 85% (95% CI = 78% – 90%) și o specificitate de 95% (95% CI = 83% – 99%) (Guerriero, 2018).

Dismenoreea, deși prezentă în marea majoritate a cazurilor din lotul studiat, nu se asociază semnificativ statistic cu prezența chistului ovarian endometrioic, leziunilor peritoneale de endometrioză superficială, nodulilor de sept rectovaginal, nodulilor de parametru / ligament uterosacrat, nodulilor rectosigmoidieni sau cu leziunile de endometrioză profundă. Analiza statistică a simptomatologiei raportată la localizarea leziunilor a demonstrat că dispareunia se asociază semnificativ statistic cu prezența nodulilor endometrioici la nivelul parametrului / ligamentului uterosacrat și că simptomatologia gastro-intestinală se corelează semnificativ statistic cu prezența nodulilor endometrioici rectosigmoidieni. Rezultatele obținute în studiul prezent se corelează parțial cu datele publicate în literatura de specialitate, care consideră că în mod tipic, leziunile ligamentelor uterosacrate asociază durere pelvină cronică și dispareunie, nodulii de sept rectovaginal determină prezența dispareuniei și a dismenoreei, nodulii rectosigmoidieni prezintă simptome gastro-intestinale, iar formele de endometrioză profundă se asociază cu prezența dispareuniei (Foti, 2018; Vercellini, 1996).

Analiza statistică a intensității simptomatologiei dureroase pelvine raportată la localizarea leziunilor endometrioice în lotul cercetat a evidențiat că intensitatea dismenoreei și a durerii pelvine cronice se corelează cu absența chisturilor ovariene endometrioice, intensitatea celor două tipuri de durere fiind mai scăzută la pacientele care prezintă chisturi ovariene endometrioice. Aceste rezultate se datorează probabil relației de legătură dintre simptomatologia dureroasă pelvină și leziunile de endometrioză profundă, chiar dacă analiza nu a evidențiat semnificație statistică pentru această corelație. Aceste rezultate confirmă relația controversată expusă în literatura de specialitate dintre extensia leziunilor endometrioice și intensitatea simptomatologiei dureroase pelvine – unele studii evidențiază o relație de directă proporționalitate între intensitatea durerii și gradul de extensie a leziunilor de endometrioză profundă, pe când alți autori infirmă această corelație (Koninckx, 1991; Haas, 2013; Agarwal, 2019).

## **9. Profilul biochimic al endometrului ectopic**

### **9.1. Material și metodă**

Scopul acestui studiu al cercetării doctorale este de a evalua profilul biochimic al endometrului ectopic prin analiza expresiei receptorilor de estrogen (ER), receptorilor de progesteron (PR), proteinei anti-apoptotice Bcl-2 și antigenului Ki-67 raportat la stadiul rASRM și simptomatologie.

În acest studiu din cercetarea doctorală au fost incluse cele 14 paciente din lotul 1, înrolate în perioada de 1 an cuprinsă între ianuarie 2015 și decembrie 2015, conform criteriilor de includere și excludere prezentate la capitolul 4.

Toate cele 14 paciente cu endometrioză au fost supuse intervenției chirurgicale laparoscopice de tip conservator, după protocolul descris la capitolul 8. În timpul intervenției chirurgicale s-au recoltat în fiecare caz probe de țesut endometrial ectopic de la nivelul leziunilor endometrioze în vederea analizei anatomo-patologice și imunohistochimice. În toate cazurile a fost obținută confirmarea anatomo-patologică a diagnosticului de endometrioză. După intervenția chirurgicală toate pacientele au fost stadializate cu ajutorul clasificărilor rASRM și ENZIAN.

Examenul anatomo-patologic a definit regiunile de interes ale probelor de biopsie, astfel încât analiza imunohistochimică a expresiei markerilor (ER, PR, Bcl-2, Ki-67) să fie efectuată pe fragmente tisulare de endometru ectopic.

Probele de endometru ectopic din leziunile endometrioze recoltate de la fiecare pacientă au fost analizate prin imunohistochimie în laboratoarele Institutului de Biochimie al Academiei Române pentru a evidenția expresia la nivelul stromei și a epitelului glandular a următorilor biomarkeri: receptori de estrogen (ER), receptori de progesteron (PR), proteina Bcl-2 și antigenul Ki-67.

## **9.2. Rezultate, discuții și concluzii**

Studiul prezent a inclus 4 paciente cu endometrioză stadiul II rASRM, 6 paciente cu stadiul III rASRM și 4 paciente cu stadiul IV rASRM. Analiza biochimică a endometrului ectopic evidențiază prezența markerilor studiați (ER, PR, Bcl-2, Ki-67) atât la nivel epitelial cât și la nivel stromal în cadrul probelor provenite din leziunile endometrioze.

Prezența ER la nivel epitelial (14,67% în stadiul II rASRM, 16,77% în stadiul III rASRM, 25,16% în stadiul IV rASRM) și la nivel stromal (28,22% în stadiul II rASRM, 7,52% în stadiul III rASRM, 45,16% în stadiul IV rASRM) în lotul analizat demonstrează sensibilitatea și reactivitatea endometrului ectopic față de stimulul estrogenic, aspecte demonstrate anterior și de alți autori (Nnoaham, 2011; Noble, 1997).

Lotul studiat înregistrează o prezență a PR la nivel epitelial de 13,21% în stadiul II rASRM, 44,05% în stadiul III rASRM și 52,87% în stadiul IV rASRM; expresia PR stromal este de 59,84% în stadiul II rASRM, 54,40% în stadiul III rASRM și 70,68% în stadiul IV rASRM. În general, lotul studiat este caracterizat de o expresie mai redusă a ER comparativ cu PR; aceste rezultate sunt în contradicție cu datele publicate de Nnoaham și Noble, care au

evidențiat o expresie redusă a PR și moderată în cazul ER (Nnoaham, 2011; Noble, 1997). În lotul prezent, expresia PR înregistrează un nivel crescut în special în stadiile III și IV rASRM; rezultatele obținute sunt în antiteză cu datele publicate anterior de Attia, care a evidențiat o expresie redusă a PR în endometrul ectopic (Attia, 2000). Rezultatele obținute pot indica un răspuns terapeutic superior la tratamentul progestronic în cazurile cu expresie crescută a PR; cazurile cu rezistență la tratamentul progestronic pot fi explicate prin prezența unei expresii reduse a PR în leziunile endometrioze.

Analiza statistică a profilului biochimic în lotul studiat evidențiază ca nivelul ER epitelial se corelează semnificativ statistic direct proporțional cu nivelul PR epitelial ( $p < 0,001$ ) și PR stromal ( $p = 0,027$ ), iar expresia ER stromal se corelează pozitiv semnificativ statistic cu PR epitelial ( $p = 0,040$ ). Aceste rezultate sunt în contradicție cu datele publicate anterior de Attia, care consideră că o expresie crescută a ER în endometrul ectopic determină o expresie scăzută a PR (prin saturarea precursorilor PR de către ESR2) (Attia, 2000).

În lotul cercetat, expresia Bcl-2 epitelial este de 13,64% în stadiul II rASRM, 17,79% în stadiul III rASRM și 23,73% în stadiul IV rASRM; Bcl-2 stromal are o expresie de 15,34% în stadiul II rASRM, 20,01% în stadiul III rASRM și 26,69% în stadiul IV rASRM. Rezultatele cercetării, care indică prezența Bcl-2 epitelial și stromal în endometrul ectopic al pacientelor cu endometrioza se corelează cu observațiile publicate anterior de Nasu (Nasu, 2011).

Analiza statistică subliniază că nu există o corelație semnificativă statistic între ER epitelial și Bcl-2 epitelial ( $p = 0,277$ ) sau Bcl-2 stromal ( $p = 0,243$ ). ER stromal asociază o corelație pozitivă nesemnificativă statistic cu Bcl-2 epitelial ( $p = 0,067$ ) și cu Bcl-2 stromal ( $p = 0,055$ ) (valorile p-value fiind apropiate de valoarea prag de semnificație statistică stabilită pentru cercetarea prezentă). Rezultatele obținute sunt în contradicție cu datele publicate de Nasu, care a evidențiat o corelație directă între nivelul crescut al receptorilor de estrogen și expresia proteinei Bcl-2 (Nasu, 2011). Continuarea studiului pe un lot mai mare de paciente poate conduce la obținerea unor rezultate semnificative statistic în ceea ce privește corelația dintre ER stromal și Bcl-2 epitelial, respectiv Bcl-2 stromal.

Lotul analizat înregistrează o expresie a Ki-67 la nivel epitelial de 3,76% în stadiul II rASRM, 8,10% în stadiul III rASRM și 7,60% în stadiul IV rASRM; nivelul Ki-67 stromal este de 9,33% în stadiul II rASRM, 8,44% în stadiul III rASRM și 20,10% în stadiul IV rASRM. Deși expresia Ki-67 a fost identificată în toate stadiile de endometrioza, analiza statistică a lotului studiat nu a evidențiat o corelație între nivelul Ki-67 și stadiul rASRM al bolii; aceste rezultate sunt în contradicție cu datele publicate de Kahyaoglu și Li, care au evidențiat o relație direct proporțională între nivelul Ki-67 și stadiul endometriozei (Kahyaoglu, 2012; Li, 1993).

O posibilă explicație pentru absența corelației dintre Ki-67 și stadiul endometriozei în lotul analizat poate fi reprezentată de faptul că markerul Ki-67 constituie un indicator al potențialului de diseminare și al prognosticului, observații publicate de Kahyaoglu și Yalcin (Kahyaoglu, 2012; Yalcin, 2017).

Analiza statistică evidențiază absența unei corelații semnificative statistic între expresia markerilor Bcl-2 (epitelial sau stromal) și Ki-67 (epitelial sau stromal) și antecedentele personale de endometrioză, numărul intervențiilor chirurgicale anterioare pentru endometrioză sau prezența simptomatologiei (dismenoree, dispareunie, durere pelvină cronică, simptome gastro-intestinale). Analiza specifică a relației dintre markerul Ki-67 și endometrioza recurentă nu identifică o corelație semnificativă statistic. Aceste rezultate sunt în contradicție cu datele publicate de Yalcin, care consideră că markerul Ki-67 constituie un indicator al riscului de recurență a endometriozei (Yalcin, 2017).

Evaluarea lotului evidențiază o corelație semnificativă statistic între expresia Bcl-2 epitelial și intensitatea dispareuniei ( $p=0,047$ ).

Chiar dacă markerii analizați (ER, PR, Bcl-2, Ki-67) sunt identificați la nivelul endometrului ectopic în toate stadiile de endometrioză, analiza statistică a lotului nu identifică o corelație semnificativă statistic între nivelul acestor biomarkeri și stadiul rASRM. Explicațiile posibile pentru aceste rezultate pot fi reprezentate atât de faptul că leziunile endometriozeice prezente la pacientele din lotul analizat sunt în stadii diferite de evoluție, precum și de faptul că nu toate leziunile endometriozeice au aceeași capacitate de progresie.

## **10. Influența progesteronului asupra profilului biochimic al endometrului ectopic**

### **10.1. Material și metodă**

Scopul acestui studiu din cercetarea doctorală este de a analiza influența tratamentului progestativ în endometrioză prin evaluarea profilului biochimic al endometrului ectopic (receptori de estrogen (ER), receptori de progesteron (PR), proteina Bcl-2 și antigenul Ki-67) la pacientele cu endometrioză care au urmat tratament preoperator pentru 6 luni cu Desogestrel comparativ cu pacientele care nu au luat tratament preoperator.

Având în vedere că studiul și-a propus analiza profilului biochimic al endometrului ectopic la pacientele cu endometrioză fără tratament preoperator prin comparație cu pacientele care au urmat tratament preoperator timp de 6 luni cu Desogestrel, pentru corectitudinea



științifică a analizei statistice, protocolul de studiu (prezentat la capitolul 4) a specificat în cadrul criteriilor de includere selectarea unor paciente din ambele grupuri cu același stadiu de evoluție a endometriozei stabilit în urma intervenției chirurgicale. În consecință, procesul de recrutare a cazurilor a presupus inițial împărțirea pacientelor în două grupuri: primul grup a inclus paciente cu simptomatologie clinică și investigații imagistice înalt sugestive pentru endometrioză care au fost operate laparoscopic imediat după diagnostic; al doilea grup a inclus paciente cu simptomatologie clinică și investigații imagistice înalt sugestive pentru endometrioză care au primit tratament cu Desogestrel 0,075 mg/zi pentru 6 luni și apoi au fost supuse intervenției chirurgicale laparoscopice.

În urma intervenției laparoscopice (după protocolul descris la capitolul 8), endometrioza a fost confirmată anatomo-patologic în toate cazurile; toate pacientele au fost stadializate conform clasificării rASRM și ENZIAN și s-a selectat un lot de paciente cu același stadiu rASRM. În analiză au fost înrolate 23 de paciente (lotul 2 prezentat la capitolul 4) cu endometrioză stadiul IV rASRM, în perioada de 1 an cuprinsă între ianuarie 2016 și decembrie 2016, conform criteriilor de includere și excludere prezentate la capitolul 4. Lotul de studiu a inclus 14 paciente cu endometrioză fără tratament preoperator și 9 paciente cu endometrioză care au urmat tratament preoperator timp de 6 luni cu Desogestrel 0,075 mg/zi.

În timpul intervenției chirurgicale laparoscopice s-au recoltat tuturor celor 23 de paciente probe de țesut endometrial ectopic din leziunile endometrioze pentru examen anatomo-patologic și imunohistochimic.

Examenul anatomo-patologic a marcat regiunile de interes ale probelor de biopsie, astfel încât analiza biochimică a markerilor studiați (ER, PR, Bcl-2, Ki-67) să fie realizată pe fragmente confirmate de endometru ectopic.

Probele de endometru ectopic de la fiecare caz au fost analizate imunohistochimic cu scopul de a identifica expresia la nivelul stromei și a epiteliului glandular a următorilor biomarkeri: receptori de estrogen (ER), receptori de progesteron (PR), proteina Bcl-2 și antigenul Ki-67.

Evaluarea biochimică prin imunohistochimie a fost efectuată în cadrul Institutului de Biochimie al Academiei Române, în conformitate cu metodologia prezentată anterior în capitolul 9.

## **10.2. Rezultate, discuții și concluzii**

Studiul prezent evidențiază că pacientele cu endometrioză care au urmat tratament preoperator cu Desogestrel asociază o expresie a PR stromal semnificativ crescută comparativ

cu pacientele care nu au urmat tratament medicamentos preoperator ( $p=0,042$ ). Această constatare sugerează o creștere a sensibilității la progesteron la nivel stromal la pacientele cu tratament preoperator cu Desogestrel. În același lot de paciente s-a înregistrat o reducere semnificativă statistic a PR epitelial în cazul pacientelor cu tratament preoperator cu Desogestrel comparativ cu pacientele care nu au urmat tratament preoperator ( $p=0,049$ ).

Rezultatele obținute în cercetarea prezentă indică o expresie similară a ER epitelial și stromal la ambele grupe de paciente, ceea ce sugerează că tratamentul progestativ are un efect limitat asupra expresiei ER.

În cadrul cercetării prezentate, expresia Bcl-2 stromal este semnificativ statistic crescută la pacientele cu tratament preoperator cu Desogestrel comparativ cu pacientele fără tratament preoperator ( $p<0,001$ ), iar expresia Bcl-2 epitelial este semnificativ statistic crescută la pacientele cu tratament progestativ preoperator comparativ cu grupul pacientelor fără tratament preoperator ( $p=0,032$ ). Aceste descoperiri sugerează că tratamentul progestativ controlează expresia Bcl-2.

Studiul prezent evidențiază o reducere semnificativă statistic în special a expresiei Ki-67 stromal ( $p=0,046$ ) dar și a expresiei Ki-67 epitelial ( $p=0,034$ ) în cazul pacientelor cu tratament preoperator cu Desogestrel prin comparație cu pacientele fără tratament preoperator.

Datele publicate anterior în literatura de specialitate subliniază că expresia ER și PR este semnificativ modificată în țesutul endometrial ectopic comparativ cu endometrul normal (Ahn, 2015; Marquardt, 2019; Burney, 2012). Endometrioza se asociază cu un status hiperestrogenic și cu o stare de rezistență la progesteron (Marquardt, 2019).

Rezultatele studiului din cercetarea doctorală sunt în concordanță cu datele publicate de Hayashi, care raportat că tratamentul cu Dienogest ameliorează starea de rezistență la progesteron în țesutul endometrial ectopic prin creșterea expresiei PR și reducerea expresiei ER (Hayashi, 2012).

Progestativele utilizate în tratamentul endometriozei determină inhibarea proliferării celulare și stagnarea sau chiar reducerea leziunilor endometriozeice (Rafique, 2017).

Reducerea expresiei Ki-67 la pacientele cu tratament preoperator cu progestative demonstrată în studiul prezentat se corelează în mod direct cu rezultatele publicate de Nguyen, care a evidențiat o reducere a expresiei Ki-67 epitelial și stromal la pacientele cu chisturi ovariene endometriozeice în tratament cu Dienogest (Nguyen, 2016).

## **11. Expresia celulelor stem în endometrul eutopic al pacientelor cu și fără endometrioză**

### **11.1. Material și metodă**

Obiectivul acestui studiu din cercetarea doctorală a fost constituit de analiza celulelor stem în endometrul eutopic al pacientelor cu endometrioză prin comparație cu pacientele fără endometrioză sau alte patologii cunoscute.

În acest studiu din cercetarea doctorală au fost incluse 9 paciente din lotul 3, în perioada de 1 an cuprinsă între ianuarie 2017 și decembrie 2017. Conform criteriilor de includere și excludere prezentate în capitolul 4, au fost înrolate 5 paciente cu simptomatologie clinică și investigații ecografice înalt sugestive pentru endometrioză (denumite cu acronimele ETRZ1, ETRZ2, ETRZ3, ETRZ4, ETRZ5) și un lot de control alcătuit din 4 paciente fără endometrioză sau alte patologii cunoscute, fără antecedente de tratament cronic cu contraceptive orale combinate (denumite cu acronimele N1, N2, N3, N4).

Cele 5 paciente cu simptomatologie clinică și semne ecografice sugestive pentru endometrioză au fost supuse intervenției chirurgicale laparoscopice de tip conservator prin care s-a practicat excizia leziunilor de endometrioză, în conformitate cu protocolul descris la capitolul 8. Prezența endometriozei a fost confirmată prin examen anatomo-patologic. După finalizarea intervenției chirurgicale, toate pacientele au fost stadializate conform clasificării rASRM și ENZIAN.

În următoarea fază a studiului, celor 9 paciente înrolate (5 paciente cu endometrioză și 4 paciente fără endometrioză sau alte patologii cunoscute) li s-au recoltat probe de endometru eutopic prin colectarea sângelui menstrual cu ajutorul unei cupe menstruale de silicon. Pentru recoltarea probelor de endometru eutopic au fost utilizate cupe menstruale de silicon DivaCup (produse de compania Diva International Inc., Ontario, Canada), care au fost folosite de paciente în timpul primelor două zile de menstruație, timp de 6-10 ore, după un protocol similar celui descris anterior de Howard (Howard, 2011).

În următoarea etapă a studiului, celulele potențial stem din fragmentele tisulare de endometru eutopic au fost evaluate prin culturi celulare pentru analiza capacității de proliferare și de invazie și prin analiză metabolomică și proteomică (prin spectrometrie de masă și analiză Western Blot) pentru identificarea expresiei unor proteine în cele două grupuri de paciente. Aceste analize s-au desfășurat în laboratoarele Institutului de Biochimie a Academiei Române.

### 11.2. Rezultate, discuții și concluzii

Rezultatele studiului efectuat în cercetarea doctorală au arătat prezența proliferării celulelor stem în ambele grupuri de paciente, cu o capacitate de proliferare mai crescută (media de 44,45) în grupul pacientelor cu endometrioză comparativ cu media de 31 în grupul pacientelor fără endometrioză.

Evaluarea potențialului de invazie oferă o perspectivă despre capacitatea celulelor stem de a părăsi țesutul de origine și de a coloniza alte structuri anatomice în care se pot dezvolta, denaturând astfel morfologia și funcția organelor țintă. Aspectul invazivității are o importanță semnificativă în fiziopatologia endometriozei în contextul teoriei menstruației retrograde, care consideră că leziunile endometrioze apar și se dezvoltă în urma refluxului țesutului endometrial de la nivelul uterului către cavitatea peritoneală în timpul menstruației (Sampson, 1927).

Analiza din studiul doctoral a demonstrat prezența invazivității celulelor stem în ambele grupuri de paciente. În mod surprinzător, potențialul invaziv al celulelor stem a fost superior în cazul pacientelor fără endometrioză, cu o medie a RFU de 6207, comparativ cu pacientele cu endometrioză care au înregistrat o medie a RFU de 3566. Rezultatele cercetării doctorale vin în contradicție din punctul de vedere al invazivității cu rezultatele publicate de Nikoo în 2014; studiul publicat de Nikoo, care a analizat celulele stem stromale din endometrul eutopic al pacientelor cu endometrioză recoltate din sângele menstrual, a evidențiat la acest nivel modificări morfologice, expresie modificată a moleculelor imunomodulatoare și un potențial crescut de invazie și proliferare prin comparație cu celulele stem stromale din endometrul eutopic al femeilor sănătoase (Nikoo, 2014).

Aldehid dehidrogenazele (ALDH) constituie enzime nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat (NAD(P)) dependente care intervin în detoxificarea aldehidelor prin oxidarea lor la acizi carboxilici, protejând astfel organismul față de stresul oxidativ în contextul anumitor procese metabolice: metabolismul alcoolului prin detoxificarea acetaldehidei rezultate, dopaminei, a aminelor biogene și peroxidarea lipidelor (Vassalli, 2019; Koppaka, 2012). În organismul uman sunt prezente 19 izoenzime ale familiei ALDH, caracterizate prin specificități de substrat și distribuție tisulară diferite (Vassalli, 2019; Koppaka, 2012). Stresul oxidativ determină supraexpresia genelor care codifică ALDH; aceste gene au un nivel de expresie ridicat în cazul pacienților cu tumori neoplazice care metabolizează cu o viteză crescută agenții chimioterapeutici și care se asociază cu recurențe (Vassalli, 2019; Koppaka, 2012). ALDH1A1 reprezintă o retinal dehidrogenază citosolică care oxidează retinaldehida la acid retinoic (Vassalli, 2019; Koppaka, 2012). ALDH1A1 se regăsește în diferite organe, cum ar fi

cristalinul, corneea, ficatul și creierul (Vassalli, 2019; Koppaka, 2012). Nivelul de expresie a ALDH1A1 se corelează cu prezența celulelor stem maligne (Vassalli, 2019; Koppaka, 2012).

Analiza proteomică din studiul prezent prin spectrometrie de masă a liniilor celulare cu celule stem provenite din endometrul eutopic al pacientelor fără endometrioză (N1, N2, N3, N4) și cu endometrioză (ETRZ1, ETRZ2, ETRZ3, ETRZ4, ETRZ5) a condus la identificarea unor proteine cu nivel de expresie distinct între cele două grupuri de paciente.

Rezultatul de 91,5 a raportului suma absorbanță paciente normale / suma absorbanță paciente cu endometrioză înregistrat de către ALDH1A1 prin spectrometria de masă a evidențiat supraexpresia acestei molecule la nivelul liniilor celulare ale pacientelor fără endometrioză comparativ cu liniile celulare ale pacientelor cu endometrioză.

Analiza din studiul efectuat prin WB a țintelor moleculare (evaluate anterior prin spectrometrie de masă) în liniile celulare cu celule stem din endometrul eutopic al pacientelor fără endometrioză (N1, N2, N3, N4) și cu endometrioză (ETRZ1, ETRZ2, ETRZ3, ETRZ4, ETRZ5) a evidențiat o expresie similară în cele două grupuri de paciente pentru proteinele CASK, GPNB, GR, IFIT3, nectina 3, RHOG, septina 10 și TS. În cazul moleculei ALDH1A1, analiza WB a arătat un nivel mai scăzut în cazul pacientelor cu endometrioză, comparativ cu pacientele fără endometrioză.

## 12. Concluzii finale

**Studiul profilului epidemiologic** a pacientelor cu endometrioză (42 de paciente) a avut drept scop analiza caracteristicilor socio-demografice, epidemiologice și a antecedentelor personale fiziologice ale pacientelor cu endometrioză.

Toate pacientele cu endometrioză analizate au vârsta cuprinsă între 23 și 42 de ani și sunt în perioada reproductivă a vieții. Pacientele cu endometrioză din studiu au vârsta medie de  $32,14 \pm 5,34$  ani. Cel mai reprezentativ interval de vârstă este cel cuprins între 30 și 39 de ani, în care se încadrează 60,87% dintre pacientele cu endometrioză.

Majoritatea pacientelor cu endometrioză (71,4% din cazuri) sunt normoponderale, iar valoarea indicelui mediu de masă corporală este de  $21,57 \pm 3,44$  kg/m<sup>2</sup>.

Vârsta de apariție a menarhei are o valoare mediană de 12,5 ani, iar menarha precoce caracterizează 64,3% dintre paciente.

Pacientele cu endometrioză evaluate au o prevalență a fumatului (considerat factor de protecție pentru endometrioză) de 26,2%, fără a fi înregistrată o semnificație statistică care să valideze acest factor de protecție.

Distribuția pacienților cu endometrioză în funcție de mediul de rezidență arată o diferență semnificativă statistic între cele 90,5% din paciențele cu domiciliul în mediul urban comparativ cu cele 9,5% din paciențele cu rezidență în mediul rural. Profilul profesional indică că 83,3% dintre paciente au studii superioare, iar 83,3% dintre paciente sunt angajate în piața muncii.

În lotul studiat, 85,7% dintre paciente nu au nici o naștere în antecedenta, prevalența multiparității (considerată factor de protecție pentru endometrioză) este de 2,4% și prevalența nașterii prin operație cezariană (considerată factor de risc pentru endometrioză) este de 9,5%. Analiza statistică nu a validat multiparitatea și nașterea prin operație cezariană ca factor de protecție și respectiv de risc în lotul de paciente evaluat.

Etapă următoare a cercetării doctorale a vizat **analiza chestionarului de evaluare preoperatorie și a simptomatologiei clinice** la paciențele cu endometrioză (42 de paciente), care a fost structurat în următoarele categorii: antecedente familiale, antecedente personale patologice, istoricul și caracterul simptomatologiei, impactul simptomatologiei asupra relațiilor socio-profesionale, vârsta la momentul solicitării primului consult medical pentru simptomatologia dureroasă pelvină, numărul de medici consultați și vârsta la momentul stabilirii primului diagnostic de endometrioză.

Paciențele incluse în analiză prezintă antecedente familiale de endometrioză în proporție de 7,1%, iar antecedentele personale de endometrioză se regăsesc la 42,9% dintre paciente. Istoricul medical evidențiază existența a cel puțin unei intervenții chirurgicale ginecologice la 47,62% dintre paciente. Intervenții chirurgicale anterioare pentru endometrioză sunt reținute în sarcina a 16 paciente, conducând la o rată de recurență a endometriozei în lotul analizat de 38,1%.

Dismenoreea constituie cel mai frecvent simptom întâlnit, fiind prezent în 95,2% din cazuri; predominant este prezentă dismenoreea secundară, la 55% dintre paciente. Vârsta medie de debut a dismenoreei în studiul prezent este de  $18,40 \pm 7,49$  ani. Dismenoreea este resimțită de paciențele cu endometrioză pentru o perioadă medie de  $3,85 \pm 3,58$  zile pe lună. Raportat la ciclul menstrual, dismenoreea apare cu 1 zi sau 2 înainte de menstruație la 45,2% dintre paciente. Dismenoreea necesită utilizarea unui tratament medicamentos pentru ameliorarea durerii la 87,5% dintre paciente.

Dispareunia este identificată la 61,9% dintre paciențele cu endometrioză, cea mai frecventă formă fiind dispareunia secundară (la 96% din paciențele cu dispareunie). Dispareunia debutează la o vârstă medie de  $27,54 \pm 5,78$  ani în lotul analizat.

Durerea pelvină cronică afectează 76,2% dintre pacientele (32 de paciente) incluse în cercetare, fiind prezentă pentru o perioadă medie de  $5,53 \pm 4,58$  zile pe lună. Analiza caracteristicilor durerii pelvine cronice evidențiază că 24 de paciente acuză ocazional dureri pelvine între menstruații și 21 de paciente folosesc medicație cronică pentru atenuarea acestui tip de durere.

Intensitatea durerii în lotul analizat, cuantificată prin intermediul scalei analog vizuale, înregistrează următoarele valori medii pentru cele trei tipuri de durere pelvină: durere pelvină cronică 5,13, dispareunie 6,08, dismenoree 7,5. Dismenoreea asociază o intensitate a durerii semnificativ statistic mai mare comparativ cu dispareunia și durerea pelvină cronică. Simptomatologia algică determinată de dismenoree și durerea pelvină cronică afectează pacientele cu endometrioză din lotul studiat pentru un interval mediu de 7,81 zile pe lună.

Infertilitatea este prezentă la 64,29% din pacientele cu endometrioză din lotul de studiu, preponderent fiind întâlnită infertilitatea primară, în 88,89% din cazuri. Simptomatologia gastro-intestinală este întâlnită la 38,10% din cazurile aparținând aceluiași lot de paciente.

Analiza statistică a tuturor formelor de simptomatologie dureroasă pelvină evidențiază că dismenoreea se corelează semnificativ statistic cu afectarea capacității profesionale și a vieții sociale la pacientele cu endometrioză evaluate.

Vârsta de apariție a dismenoreei și a dispareuniei se corelează semnificativ statistic cu vârsta primului consult pentru simptomatologie dureroasă pelvină. Istoricul consulturilor anterioare pentru simptomatologie algică pelvină identifică un număr mediu de aproximativ 4 medici (valoarea mediană de 3,5) consultați și un interval mediu de diagnostic pozitiv a endometriozei de 4 ani (valoarea mediană de 2 ani).

Raportat la mediul de proveniență, nu se constată o diferență semnificativă statistic între vârsta de apariție a dismenoreei și vârsta primului consult pentru simptomatologie algică pelvină. Intervalul mediu de diagnostic pozitiv a endometriozei este semnificativ statistic mai redus în mediul urban ( $3,53 \pm 4,05$  ani) comparativ cu mediul rural ( $8,75 \pm 7,88$  ani).

**Analiza investigațiilor imagistice** a avut drept obiectiv evaluarea identificării leziunilor endometrioze cu ajutorul ecografiei transvaginale și a imagisticii prin rezonanță magnetică la cele 42 de paciente cu endometrioză, prin intermediul unei corelații între capacitatea de identificare a leziunilor a celor două metode de investigație.

Ecografia transvaginală reprezintă investigația imagistică de primă intenție pentru evaluarea pacientelor cu suspiciune de endometrioză. Imagistica prin rezonanță magnetică

constituie investigația imagistică de linia a doua pentru endometrioză și are o utilitate superioară în special la paciențele cu endometrioză profundă.

Evaluarea statistică a celor două metode imagistice relevă că ecografia transvaginală asociază o capacitate de identificare a leziunilor endometrioze (chist ovarian endometrioze, nodul de sept rectovaginal, nodul parametrial / de ligament uterosacrat, nodul rectosigmoidian) cu o concordanță satisfăcătoare comparativ cu imagistica prin rezonanță magnetică.

Următorul studiu de etapă a cercetării doctorale a vizat **evaluarea intervențiilor chirurgicale și stadializarea chirurgicală** a pacientelor cu endometrioză (42 de paciente), prin urmărirea următoarelor obiective: analiza leziunilor endometrioze descoperite intraoperator, investigarea stadializării chirurgicale, evaluarea capacității de diagnostic a leziunilor a ecografiei transvaginale și a imagisticii prin rezonanță magnetică (prin corelarea cu datele obținute în capitolul precedent) și analiza corelațiilor dintre leziunile endometrioze și simptomatologie.

Leziunea endometriozeică identificată intraoperator cel mai frecvent este endometriomul ovarian (în 85,71% din cazuri), fiind urmată în ordinea descrescătoare a frecvenței de: nodul de parametru / ligament uterosacrat (în 69,05% din cazuri), nodul rectosigmoidian (în 52,38% din cazuri), leziuni peritoneale de endometrioză superficială (în 47,62% din cazuri) și nodul de sept rectovaginal (în 16,67% din cazuri).

Stadializarea rASRM a endometriozei este diferită semnificativ statistic în lotul evaluat și include prezența stadiului II rASRM la 9,5% din paciente, a stadiului III rASRM la 26,2% din paciente și a stadiului IV rASRM la 64,3% din paciente.

În funcție de planul sagital al corpului, leziunile endometriozeice evidențiate intraoperator au o distribuție simetrică pentru partea stângă și partea dreaptă.

Ecografia transvaginală și imagistica prin rezonanță magnetică au o acuratețe similară de diagnostic a endometriomului ovarian și a nodulului de sept rectovaginal. Imagistica prin rezonanță magnetică comportă o acuratețe superioară de diagnostic a nodulului de parametru / ligament uterosacrat și a nodulului rectosigmoidian comparativ cu ecografia transvaginală.

În lotul analizat, dismenoreea, dispareunia și durerea pelvină cronică asociază o incidență direct proporțională cu stadiul rASRM și sunt identificate preponderent în stadiile III și IV. Simptomatologia gastro-intestinală este absentă în stadiul II rASRM și este cel mai frecvent întâlnită în stadiul IV rASRM (87,5%).



Prezența și gradul de severitate al leziunilor de endometrioză profundă nu se corelează cu intensitatea simptomatologiei algice pelvine (dismenoree, dispareunie și durere pelvină cronică).

**Analiza profilului biochimic al endometrului ectopic** a avut drept obiectiv cuantificarea expresiei receptorilor de estrogen, receptorilor de progesteron, a proteinei Bcl-2 și a antigenului Ki-67 la nivelul țesutului ectopic din leziunile endometrioze pe un lot de 14 paciente cu endometrioză și evaluarea acestor biomarkeri în raport cu stadiul rASRM și simptomatologia prezentă.

Biomarkerii analizați (receptori de estrogen receptori de progesteron, proteina anti-apoptotică Bcl-2 și antigenul Ki-67) au o expresie variabilă în endometrul ectopic de la nivelul leziunilor endometrioze.

Cazurile analizate sunt caracterizate de o expresie mai mare a receptorilor de progesteron față de nivelul receptorilor de estrogen.

Nivelul de expresie al proteinei Bcl-2 și al markerului de proliferare Ki-67 nu comportă o corelație semnificativă statistic cu istoricul personal de endometrioză, cu antecedentele de intervenții chirurgicale pentru endometrioză sau cu prezența simptomatologiei algice pelvine (dismenoree, dispareunie, durere pelvină cronică, simptomatologie gastro-intestinală). Endometrioza recurentă nu se corelează semnificativ statistic cu antigenul Ki-67.

Receptorii de estrogen din componenta epitelială nu se corelează pozitiv semnificativ statistic cu expresia Bcl-2 epitelial sau a Bcl-2 stromal. Receptorii de estrogen stromali asociază o corelație pozitivă fără semnificație statistică cu nivelul Bcl-2 epitelial și Bcl-2 stromal. Expresia Bcl-2 epitelial comportă o corelație semnificativă statistic cu intensitatea dispareuniei.

Nivelul crescut coroborat cu distribuția nesemnificativă statistic a markerului de proliferare Ki-67 raportate la stadiul endometriozei în lotul studiat pot reprezenta fundamentul unor cercetări viitoare pentru utilizarea antigenului Ki-67 ca marker de prognostic și agresivitate pentru endometrioză.

Stadiul endometriozei nu se corelează semnificativ statistic cu biomarkerii studiați (receptori de estrogen, receptori de progesteron, proteina Bcl-2 și antigenul Ki-67) în lotul de paciente analizat.

Expresia variabilă a receptorilor de estrogen și progesteron la nivelul endometrului ectopic reprezintă baza fundamentală pentru configurarea tratamentului medical hormonal personalizat la pacientele cu endometrioză. Identificarea profilului biochimic complet al leziunilor endometrioze oferă posibilitatea instaurării unui tratament optim individualizat pe

termen lung pentru pacientele cu endometrioză, cu scopul ameliorării simptomatologiei și prevenirii recurențelor.

**Studiul influenței progesteronului asupra profilului biochimic al endometrului ectopic** și-a propus analiza comparativă a expresiei receptorilor de estrogen, receptorilor de progesteron, a proteinei anti-apoptotice Bcl-2 și a antigenului Ki-67 în țesutul ectopic din leziunile endometrioze în cadrul unui lot alcătuit din 14 paciente fără tratament preoperator și 9 paciente cu tratament preoperator timp de 6 luni cu Desogestrel.

Progesteronul administrat timp de 6 luni pacientelor cu endometrioză influențează semnificativ profilul biochimic al endometrului ectopic prin modificarea expresiei receptorilor de estrogen, receptorilor de progesteron, proteinei Bcl-2 și antigenului Ki-67.

Efectul progesteronului asupra receptorilor de estrogen este limitat, expresia acestor receptori în componenta epitelială și stromală fiind similară la pacientele fără tratament progestativ și la cele tratate cu progesteron.

Progesteronul modifică semnificativ statistic receptorii de progesteron, expresia receptorilor de progesteron la nivel stromal fiind marcat crescută la pacientele cu tratament progestativ prin comparație cu pacientele fără tratament cu progesteron. Creștere expresiei receptorilor de progesteron stromal sub influența tratamentului progestativ oferă perspectiva reducerii rezistenței la progesteron caracteristică endometriozei.

Progesteronul modulează în mod direct expresia proteinei anti-apoptotice Bcl-2 și determină o creștere semnificativă statistic a expresiei proteinei Bcl-2 la nivel epitelial și stromal la pacientele cu tratament progestativ comparativ cu pacientele care nu au urmat tratament medicamentos.

Progesteronul induce o reducere semnificativă statistic a expresiei antigenului de proliferare Ki-67 predominant la nivel stromal, dar și la nivel epitelial, în cazul pacientelor tratate cu progesteron prin comparație cu pacientele fără tratament progestativ. Progesteronul determină reducerea semnificativă a capacității de proliferare a leziunilor endometrioze.

Progesteronul constituie un tratament util care are efecte benefice asupra profilului biochimic al endometrului ectopic în cazul pacientelor cu endometrioză.

Etapa finală a cercetării doctorale avut drept obiectiv **analiza celulelor stem la nivelul endometrului eutopic** al pacientelor cu endometrioză (5 paciente) prin comparație cu un lot control (4 paciente) alcătuit din paciente fără endometrioză sau alte patologii cunoscute.

Celulele stem din endometrul eutopic sunt prezente atât la pacientele fără endometrioză, cât și la pacientele cu endometrioză.

Celulele stem din endometrul eutopic înregistrează o capacitate de proliferare superioară în cazul pacientelor cu endometrioză comparativ cu pacientele fără endometrioză.

Potențialul invaziv specific celulelor stem din endometrul eutopic are o valoare superioară la pacientele fără endometrioză prin comparație cu pacientele cu endometrioză.

Analiza proteomică a celulelor stem din endometrul eutopic, efectuată prin spectrometrie de masă, identifică diferența cea mai semnificativă în cazul proteinei aldehid dehidrogenaza 1A1 (ALDH1A1), care este supraexprimată în liniile celulare ale pacientelor fără endometrioză prin comparație cu pacientele cu endometrioză. Analiza Western Blot confirmă expresia superioară a proteinei aldehid dehidrogenaza 1A1 (ALDH1A1) la pacientele fără endometrioză față de pacientele cu endometrioză.

Consider că cercetarea doctorală și-a îndeplinit obiectivele prin realizarea unor studii originale și de actualitate, care au vizat caracterizarea profilului biochimic al endometrului ectopic și eutopic, influența progesteronului la nivel biochimic în endometrul ectopic, expresia celulelor stem în endometrul eutopic, precum și analiza descriptivă a unor elemente de diagnostic și tratament la pacientele cu endometrioză.

Principalele avantaje ale tezei de doctorat sunt reprezentate de analiza unei asocieri specifice de biomarkeri (receptori de estrogen, receptori de progesteron, proteina anti-apoptotică Bcl-2 și antigenul Ki-67) la nivelul endometrului ectopic, a influenței progesteronului asupra acestor biomarkeri și a expresiei celulelor stem la nivelul endometrului eutopic; toate direcțiile de cercetare enumerate anterior au o reprezentare redusă în studiile publicate până în prezent în literatura de specialitate.

Limita majoră a cercetării doctorale este reprezentată de numărul relativ redus de paciente incluse în studiu, care ar putea influența reprezentativitatea analizei statistice. Numărul relativ redus de paciente incluse în cercetare a fost determinat în mod direct de costul ridicat al analizelor biochimice efectuate în cadrul studiului doctoral.

Rezultatele obținute în cercetarea doctorală se pot constitui ca repere pentru noi direcții de cercetare în viitor. Variabilitatea receptorilor de estrogen și progesteron în endometrul ectopic constituie baza fundamentală pentru adoptarea unui tratament hormonal individualizat pentru fiecare pacientă cu endometrioză. Gradul de corelație dintre nivelul proteinei anti-apoptotice Bcl-2 și expresia receptorilor de estrogen în endometrul ectopic se impune a fi cercetat în studii ulterioare cu un număr mai crescut de paciente. Nivelul ridicat asociat cu

distribuția nesemnificativă statistic a biomarkerului de proliferare Ki-67 în relație cu stadiul endometriozei obținute în cercetarea doctorală pot constitui baza unor studii viitoare care să analizeze fiabilitatea utilizării antigenului Ki-67 ca marker de agresivitate și prognostic pentru endometrioză. Cercetarea doctorală relevă utilitatea progesteronului în tratamentul pacientelor cu endometrioză, prin capacitatea de modificare a profilului biochimic al endometrului ectopic; acest rezultat poate reprezenta fundamentul unor studii ulterioare prin perspectiva mecanismelor fiziopatologice și a tratamentului acestei patologii. Reprezentarea celulelor stem în endometrul eutopic al pacientelor cu endometrioză, precum și expresia semnificativ crescută a proteinei aldehyd dehidrogenaza 1A1 (ALDH1A1) în endometrul eutopic al pacientelor fără endometrioză comparativ cu pacientele cu endometrioză pot constitui punctul de origine pentru noi studii în direcția analizei proceselor moleculare caracteristice endometriozei, care pot reprezenta cheia descifrării fiziopatologiei și adaptării strategiei de diagnostic și tratament în endometrioză.

## Bibliografie selectivă

Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94:1609–15.

Agarwal SK, Chapro Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1-354.e12.

Ahn S, Monsanto S, Miller C, Singh S, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795976.

Alif M, Anwar R, Pribadi A. Ki-67 expression is correlated with cyst size and stage of endometriosis. *Indones J Obstet Gynecol*. 2013;1(3):124–128.

Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2897–902.

Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017;108(6):886–94.

Bedaiwy MA, Barker NM. Evidence based surgical management of endometriosis. *Middle East Fertil Soc J*. 2012;17:57–60.

Bergqvist A. Different types of extragenital endometriosis: a review. *Gynecol Endocrinol*. 1993;7(3):207–221.

Bozdag G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):693-699.

Brosens I, Puttemans P., Benagiano G. Endometriosis: A life cycle approach? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;209(4):307-316.

Burney R. O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98:511–519.

Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod*. 2006;21:1839–1845.

**Coroleucă CA**, Brătîlă E, Coroleucă CB, Mitran M, Comandaşu D. Molecular profile of eutopic and ectopic endometrium in endometriosis. *Ginecologia.ro*. 2020b;28(2):29-35.

**Coroleucă CA**, Comandașu D, Coroleucă CB, Mitran M, Brătilă E. Medical treatment of endometriosis: is it a choice of the physician? *Ginecologia.ro*. 2020a;27(1):20-25.

Croignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E, et al. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;66:706–11.

Djokovic D, Calhaz-Jorge C. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Front. Surg*. 2015;1:1–8.

Du X, Yuan Q, Qu Y, Zhou Y, Bei J. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood by adherence. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3573846.

Fassbender A, Burney RO, O DF, d’Hooghe T, Giudice L. Update on biomarkers for the detection of endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–14.

Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertility and Sterility*. 2005;83:573–579.

Figueira PG, Abrao MS, Krikun G, Taylor HS. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221(1):10-17.

Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, et al. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights Imaging*. 2018;9:149–172.

Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362:2389–2398.

Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:318–32.

Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):586–95.

Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15:441–461.

Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:3–7.

Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yuguchi H, Yamashita Y, et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res*. 2012;5(1):31.

Howard C, Rose CL, Trouton K, Stamm H, Marentette D, Kirkpatrick N, Karalic S, Fernandez R, Paget J. FLOW (finding lasting options for women): multicentre randomized controlled trial comparing tampons with menstrual cups. *Can Fam Physician*. 2011;57:e208–15.

Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 1998;13(12):3496-3502.

Kahyaoglu I, Kahyaoglu S, Moraloglu O, Zergeroglu S, Sut N, Batioglu S. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51:393-396.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:2698–2704.

Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol*. 2006;16:285–298.

Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55:759–765.

Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril*. 1996;65:280–287.

Koppaka V, Thompson DC, Chen Y, Ellermann M, Nicolaou KC, Juvonen RO, Petersen D, Deitrich RA, Hurley TD, Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenase inhibitors: a comprehensive review of the pharmacology, mechanism of action, substrate specificity, and clinical application. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):520-539.

- Lessey DA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96:522–529.
- Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot JP, Lions C, Poncelet E. An update on adenomyosis. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:3–25.
- Li SF, Nakayama K, Masuzawa H, Fujii S. The number of proliferating cell nuclear antigen positive cells in endometriotic lesions differs from that in the endometrium. Analysis of PCNA positive cells during the menstrual cycle and in post-menopause. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423(4):257–63.
- Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):e3822.
- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004;160(8):784–96.
- Miyazawa K. Incidence of endometriosis among Japanese women. *Obstet Gynecol*. 1976;48(4):407–9.
- Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2014;14:1–12.
- Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One*. 2016;11:1–11.
- Nasu K, Nishida M, Kawano Y, Tsuno A, Abe W, Yuge A, et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18:206–18.
- Nguyen TT, Hachisuga T, Urabe R et al. Immunohistochemical analysis of the effect of dienogest on ovarian endometriotic cysts. *J. Uoeh*. 2016;38(4):271–278.
- Nikoo S, Ebtekar M, Jeddi-Tehrani M, Shervin A, Bozorgmehr M, Vafaei S, et al. Menstrual blood-derived stromal stem cells from women with and without endometriosis reveal different phenotypic and functional characteristics. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(9):905–18.



- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68:585–596.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96:366–73.
- Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:600–6.
- Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: Case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:85–85.
- Pabona JM, Simmen FA, Nikiforov MA, Zhuang D, Shankar K, Velarde MC, Zelenko Z, Giudice LC, Simmen RC. Krüppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E376–E392.
- Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34–41.
- Rafique S, Decherney AH. Medical management of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60:485–96.
- Rogers PAW, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis in Montpellier, France. *Reproductive Sciences*. 2013;20(5):483–499.
- Ruan YQ, Liang WG, Huang SH. Analysis of laparoscopy on endometriosis patients with high expression of CA125. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:1334–1337.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422–69.
- Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:106–115.

Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1292–1299.

Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:179515.

Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17:555–559.

Taylor HS, Adamson CD, Diamond MP, et al. An evidence based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;142:131-142.

Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, Leffern I VON, Oppelt P et al. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(12):1104–18.

Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:730-40.

Vassalli G. Aldehyde Dehydrogenases: Not Just Markers, but Functional Regulators of Stem Cells. *Stem cells international.* 2019;2019:3904645.

Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996;65:299–304.

Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:261–275.

Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:177–200.

Yalcin SE, Ocal I, Yalcin Y, Selim HS, Caltekin MD, Aydogmus H, Kelekci S. Evaluation of the Ki-67 proliferation index and urocortin expression in women with ovarian endometriomas. *Eurasian J Med.* 2017;49:107–112.

## Lista de lucrări științifice publicate

### Articole publicate în reviste de specialitate BDI, B+, CNCSIS

1. **Coroleucă CA**, Brătilă E, Coroleucă CB, Mitran M, Comandașu D. Molecular profile of eutopic and ectopic endometrium in endometriosis. *Ginecologia.ro*. 2020;28(2):29-35.
2. **Coroleucă CA**, Comandașu D, Coroleucă CB, Mitran M, Brătilă E. Medical treatment of endometriosis: is it a choice of the physician? *Ginecologia.ro*. 2020;27(1):20-25.
3. **Coroleucă Ciprian Andrei**, Cîrstoiu Monica, Berceanu Costin, Hudiță Decebal, Ionescu Crîngu Antoniu, Mitran Mihai, Brătilă Elvira. Indicațiile tratamentului chirurgical conservator în adenomioză la paciențele cu infertilitate. *Ginecologia.ro*. 2015;10(4), Supl. 2:21-8.
4. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Diana Elena Comandașu, Cătălin Bogdan Coroleucă, **Ciprian Andrei Coroleucă**, Claudia Mehedințu, Elena Silvia Nadă, Ovidiu Bratu. Endometriosis - what are the mechanisms responsible for infertility? *Research and Science Today*. Supplement 2/2019: 60-72. ISSN-E:2344-0007 / ISSN-L:2344-0007.
5. C.B. Coroleucă, C. Berceanu, L. Brindușe, D. Marcu, **C.A. Coroleucă**, Elvira Brătilă. Diagnosis and management of cases with deep infiltrating endometriosis affecting the urinary tract. *Romanian Journal of Military Medicine*. 2018;121(3): 31-37.
6. Brătilă Elvira, Comandașu Diana-Elena, **Coroleucă Ciprian**, Cîrstoiu Monica Mihaela, Berceanu Costin, Mehedințu Claudia, Bratila Petre, Vladareanu Simona. Diagnosis of endometriotic lesions by sonovaginography with ultrasound gel. *Med Ultrason* 2016;18 (4): 469-474.

### Articole publicate în reviste de specialitate ISI fără factor de impact

1. **Coroleucă Ciprian-Andrei**, Brătilă Elvira, Comandașu Diana-Elena, Nastas Ana, Cîrstoiu Monica, Mehedințu Claudia, Berceanu Costin, Brîndușe Lăcrămioara, Badiu Dumitru

Cristinel, Gherghiceanu Florentina, Mihai Diana. Evolution of Painful Symptomatology after the Surgical Treatment of Deep Endometriosis. Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology and The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain. Filodiritto Publisher, Bologna, Italy. 2017. pp. 409 – 415. ISBN 978-88-95922-98-0.

2. **Coroleucă Ciprian-Andrei**, Brătilă Elvira, Brătilă Petre, Hudiță Decebal, Stănculescu Ruxandra, Comandașu Diana, Coroleucă Cătălin-Bogdan. Lower urinary tract symptomatology in deep infiltrating and bladder endometriosis. Proceedings of The 13th National Congress of Urogynecology (UROGYN 2016). Filodiritto Publisher, Bologna, Italy. 2016. pp. 83-86. ISBN 978-88-95922-78-2.

3. Mihai Diana, Veliscu Andreea, Comandasu Diana, Bordea Alina Elena, Cosma Mihaela, **Coroleuca Ciprian**, Bratu Ovidiu, Mehedintu Claudia, Berceanu Costin. Surgery in Infertile Patients with Endometriosis - when is it Really Necessary? Proceedings of SOGR 2018: The 17th National Congress of The Romanian Society of Obstetrics and Gynecology & First Advanced Colposcopy course. Filodiritto Publisher, Bologna, Italy. 2019. pp. 444-450. ISBN:978-88-85813-33-5.

4. Coroleuca Catalin, Bratila Cornel Petre, **Coroleuca Ciprian**, Bohiltea Roxana, Mitran Mihai, Comandasu Diana, Bratila Elvira. Non-invasive Methods of Identifying Endometriosis Lesions According to Localization for Optimal Surgical Management. Proceedings of The 5th Romanian Congress of The Romanian Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Filodiritto Publisher, Bologna, Italy. 2017. pp. 187-193. ISBN:978-88-95922-88-1.

5. Brătilă Elvira, Comandașu Diana, **Coroleucă Ciprian**, Cîrstoiu Monica, Bohîlțea Roxana, Mehedințu Claudia, Vlădăreanu Simona, Berceanu Costin. Gastrointestinal symptoms in endometriosis correlated with the disease stage. Proceedings of The XXXVI National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Filodiritto Publisher, Bologna, Italy. 2016. pp. 66 – 70. ISBN 978-88-95922-72-0.

### **Cărți și capitole din cărți (co – autor)**

1. Berceanu C, Brătilă E, Cîrstoiu MM, Mehedințu C. Endometrioza. Editura Medicală Universitară Craiova. Craiova. 2018. ISBN 978-973-106-296-9. Capitolul 8. Tratatamentul chirurgical în endometrioză (pag. 167 – 182) – autori: Brătilă Elvira, **Coroleucă Ciprian**.

### **Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale**

1. Diana-Elena Comandasu, Elvira Bratila, Claudia Mehedințu, Costin Berceanu, Catalin Coroleuca, Diana Mihai, **Ciprian Coroleuca**. Progesterone treatment implication in immunohistochemical markers shift in endometriosis implants. 53rd European Society for Clinical Investigation Annual Scientific Meeting 2019. 22-24 May 2019. Coimbra, Portugal.

2. Cătălin Bogdan Coroleucă, Rubin Munteanu, **Ciprian Andrei Coroleucă**, Diana Comandașu, Diana Mihai, Radu Vlădăreanu, Elvira Brătilă. Calitatea vieții la paciențele cu endometrioză profundă și rezecție colorectală laparoscopică. Forum Ginecologia.ro. 8-9 Martie 2019. București, România.

3. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Diana Comandașu, Alina Elena Bordea, Mihaela Cosma, **Ciprian Coroleucă**, Costin Berceanu, Claudia Mehedințu. Chirurgia la paciențele infertile cu endometrioză - când este cu adevărat necesară? Al 17-lea Congres National al Societatii de Obstetrică si Ginecologie din Romania. 20-22 Septembrie 2018. Iași, România.

4. Diana-Elena Comandașu, **Ciprian Coroleucă**, Cătălin Coroleucă, Diana Mihai, Claudia Mehedințu, Costin Berceanu, Elvira Brătilă. Implicarea celulelor stem în fiziopatologia endometriozei. II East-European National Congress of Endometriosis and Infertility and National HPV Conference. 20-22 June 2019. Sinaia, România.

5. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Diana Elena Comandașu, Cătălin Bogdan Coroleucă, **Ciprian Andrei Coroleucă**, Claudia Mehedințu, Elvira Brătilă. Endometriosis: what are the mechanisms responsible for infertility? II East-European National Congress of Endometriosis and Infertility and National HPV Conference. 20-22 June 2019. Sinaia, România.

6. Diana-Elena Comandașu, **Ciprian Coroleucă**, Cătălin Coroleucă, Diana Mihai, Claudia Mehedințu, Costin Berceanu, Elvira Brătilă. Este ultrasonografia superioară IRM-ului în identificarea leziunilor specifice de endometrioză profundă? II East-European National Congress of Endometriosis and Infertility and National HPV Conference. 20-22 June 2019. Sinaia, România.

7. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Claudia Mehedințu, Costin Berceanu, Diana Comandașu, **Ciprian Coroleucă**, Mihaela Cosma, Bordea Alina, Elvira Brătilă. Endometriosis and infertility - the need for social freezing. First National Romanian Conference of Endometriosis, organised by The East European Society of Endometriosis and Infertility. 14-16th June 2018. Sinaia, România.

8. **Coroleucă Ciprian-Andrei**, Brătilă Elvira, Comandașu Diana-Elena, Nastas Ana, Cîrstoiu Monica, Mehedințu Claudia, Berceanu Costin, Brândușe Lăcrămioara, Badiu Dumitru Cristinel, Pițuru Silviu, Mihai Diana Evolution of painful symptomatology after the surgical treatment of deep endometriosis. Conferința Națională a Asociației Române pentru Studiul Durerii A.R.S.D. 26-27 Octombrie 2017. București, România.

9. Coroleucă Cătălin, Brătilă Cornel Petre, **Coroleucă Ciprian**, Bohîlțea Roxana, Mitran Mihai, Comandașu Diana, Brătilă Elvira. Non-invasive Methods of Identifying Endometriosis Lesions According to Localization for Optimal Surgical Management. The 5th Romanian Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 20-22 April 2017. Târgu Mureș, România. Revista Ginecologia5(16)1-66(2017), pg. 14.

10. **Ciprian-Andrei Coroleucă**, Elvira Brătilă, Petre Brătilă, Decebal Hudiță, Ruxandra Stănculescu, Monica Cîrstoiu, Costin Berceanu, Diana Comandașu. Simptomatologia de tract urinar inferior în endometrioza profundă și vezicală. Al 13-lea Congres Național al Societații de Uroginecologie din România. 29 Septembrie – 1 Octombrie 2016. Brașov, România. RevistaGinecologia4(14)1-30(2016), pg. 14, ISSN 2344-2301, ISSN-L 2344-2301.

11. Elvira Bratila, Diana Comandasu, **Ciprian Coroleuca**, Monica Cirstoiu, Claudia Mehedințu, Simona Vladareanu, Costin Berceanu. Gastrointestinal Symptoms In Endometriosis Correlated With The Disease Stage. The XXXVIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. 8-11 June 2016. Cluj-Napoca,

România. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, Volume 25, Supplement 2, June 2016, pag. 269. ISSN print: 1841-8724; ISSN online:1842-1121.

12. Brătilă E, Comandașu DE, **Coroleucă CA**, Brătilă P, Cîrstoiu MM, Berceanu C, Mehedințu C. Guiding the postoperative hormonal treatment in patients with endometriosis depending on the immunohistochemical profile of endometriosis implants. 02-05 March 2017. Firenze, Italy. Abstracts from the ISGE World Congress 2016, Gynecological Endocrinology, Volume 32, Supplement 1, pp. 106-106, DOI: 10.3109/09513590.2016.1150635. ISSN: 0951-3590, eISSN: 1473-0766.

13. **Ciprian-Andrei Coroleucă**, Elvira Brătilă, Decebal Hudiță. Surgical treatment of adenomyosis. Conferința internațională „From Science to Guidance and Practice” a Asociației Cadrelor Didactice a Facultății de Farmacie București. 19-21 Octombrie 2015. București, România.

14. **Ciprian Coroleucă**, Elvira Brătilă, Diana Comandașu, Petre Brătilă, Monica Cîrstoiu, Costin Berceanu. Tratamentul chirurgical al adenomiozei la pacientele cu infertilitate. Al IX-lea Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică. 17-19 Septembrie 2015. București, România. Jurnal de Ginecologie Endocrinologică, Volumul 1, iulie-septembrie 2015, ISSN 2457-7375, ISSN-L 2457-7375, pag. 124.

15. Elvira Brătilă, Diana Comandașu, **Ciprian Coroleucă**, Petre Brătilă, Monica Cîrstoiu, Costin Berceanu. Rolul evaluării profilului imunohistochimic al implantelor de endometrioză în ghidarea tratamentului la pacientele cu endometrioză. Al IX-lea Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică. 17-19 Septembrie 2015. București, România. Jurnal de Ginecologie Endocrinologică, Volumul 1, iulie-Septembrie 2015, ISSN 2457-7375, ISSN-L 2457-7375, pag. 19.

### **Contracte de cercetare**

1. „Identificarea profilului celular și molecular al endometriozei în vederea dezvoltării unor noi procedee terapeutice personalizate și cu rol predictiv pentru infertilitate”. Număr grant PN-II-PT-PCCA-2013-4-1348. Iulie 2014 – Iunie 2016. Membru în echipa de cercetare.