

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ**

***VALOAREA DIAGNOSTICULUI PRENATAL ÎN
MANAGEMENTUL INDIVIDUAL
ȘI SOCIAL AL SARCINII***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BĂNCEANU GABRIEL**

**Student-doctorand:
SUCIU IOAN DUMITRU**

2020

Cuprins

Introducere

I. Partea generală

1. Diagnosticul prenatal
 - 1.1. Boli embriologice
 - 1.2. Genetica umană și boala fetală: evaluare a genomului fetal
2. Terapii fetale in utero
 - 2.1. Etica consimțământului informat în terapia fetală
 - 2.2. Principii generale ale fetoscopiei
 - 2.2.1. Evaluarea risc-beneficiu în fetoscopie
 - 2.2.2. Condiții de îngrijire pentru binoul mamă-făt
 - 2.3. Terapia prenatală cu celule stem
 - 2.3.1. Avantajele utilizării celulelor fetale în terapia cu celule prenatale
 - 2.3.2. Studii preclinice și clinice
 - 2.3.3. Perspective de viitor
 - 2.3.4. Importanța terapiei
3. Patologia fetală: diagnostic prenatal și management
 - 3.1. Anomaliile de tub neural
 - 3.1.1. Contextul și semnificația managementului mielomelingocelului
 - 3.2. Obstrucția tractului urinar inferior
 - 3.2.1. Diagnosticul obstrucției colului vezicii congenitale
 - 3.2.2. Terapia fetală în obstrucția tractului urinar fetal
 - 3.2.3. Cistoscopia fetală
 - 3.3. Hernia diafragmatică congenitală
 - 3.3.1. Anomalii structurale asociate
 - 3.3.2. Terapia in utero a herniei diafragmatice congenitale
 - 3.4. Complicațiile sarcinii multiple monocorionice: întreruperea sarcinii multifetale
 - 3.4.1. Reducerea fetală și întreruperea selectivă în sarcina gemelară
 - 3.4.2. Sindromul transfuzor-transfuzat

II. Partea specială

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale studiilor
 - 4.1. Design
5. Studiul 1
 - 5.1. Materiale și metode
 - 5.2. Rezultate
 - 5.3. Discuții
 - 5.4. Concluzii
6. Studiul 2
 - 6.1. Materiale și metode
 - 6.2. Rezultate
 - 6.3. Discuții
 - 6.4. Concluzii

7. Studiul 3

7.1. Materiale și metode

7.2. Rezultate

7.3. Discuții

7.4. Concluzii

8. Concluzii și contribuții personale

8.1. Concluzii

8.2. Contribuții personale

Bibliografie

Introducere

Întrucât nașterea unui copil cu anomalii cromozomiale sau cu malformații fetale are consecințe enorme, practic imposibil de cuantificat, această teză de doctorat are ca temă impactul social al testelor de screening și diagnostic la nivelul unei populații provenind din toate straturile sociale. Sindromul Down continuă să fie cea mai frecventă anomalie cromozomială, acest fapt fiind legat direct de vârsta maternă la momentul concepției fătului.

De asemenea, trebuie menționat că nu doar sindromul Down este asociat cu vârsta înaintată a mamei, ci și sindromul Patau (trisomie 13) și sindromul Edwards (trisomie 18). Pe măsura înaintării în varstă, non-disjuncția cromozomilor în cursul diviziunii celulare (cauza trisomiilor) are o incidență crescută comparativ cu pacientele de vârstă tânără.

Odată cu creșterea vârstei la care se întemeiază familiile crește și incidența anomaliilor cromozomiale. În acest context, interesul crescut pe care comunitatea științifică, medicală și asociațiile părinților îl acordă urmării antenatale, diferitelor tipuri de teste de screening și de diagnostic prenatal este justificat.

Prin urmare, am considerat oportună prezentarea a trei studii care să ofere un context actual al situației din România, zugrăvind dificultățile cu care atât echipa medicală, cât și familia pacientei se confruntă în cazul unei anomalii genetice.

Sarcina complicată reprezintă un moment cu un impact major, atât medical cât și social. Pornind de la ideea că fiecare sarcină contribuie cu un produs de concepție conform standardelor sociale și medicale, momentul diagnosticării unei patologii legate de sarcină este unul sensibil atât pentru părinți, pentru societate, cât și pentru personalul medical implicat.

Decizia legată de aceste sarcini este una complexă, care pe lângă o conduită medicală, necesită o abordare individualizată urmărind beneficiile nu neaparat medicale, dar și normele etice și încadrarea în societate din punct de vedere cultural și social, iar intervențiile in utero sunt o dovadă ca există aspecte complexe ale gestionării unui caz obstetrical.

Formalizarea condițiilor de îngrijire corespunzătoare și nivelul potențial de îngrijire trebuie să asigure nu numai sănătatea fizică și psiho-emoțională mamei și a fătului, dar și extinderea fetoscopiei în viitor sub norme etice.

Partea generală

Partea generală reprezintă stadiul actual al cunoașterii și este o trecere prin literatura de specialitate referitoare la diagnosticul prenatal, terapiile in utero și patologiile fetale.

Este structurată de-a lungul a trei capitole principale.

Capitolul 1 prezintă diagnosticul prenatal ca un subdomeniu al geneticii clinice și ginecologiei care exemplifică integrarea eficientă a medicinei teoretice și clinice. Cuprinde un subcapitol despre bolile embriologice și o trecere în revistă a evaluării genomului fetal.

Repere din istoria diagnosticului prenatal includ dezvoltarea metodelor citogenetice, genetice moleculare și citogenetice moleculare, precum și progresele în ultrasonografie. Această din urmă tehnică nu numai că îmbunătățește siguranța procedurilor invazive, dar permite, de asemenea, un diagnostic mai precoce și mai fiabil al malformațiilor congenitale [1].

Capitolul 2 cuprinde actualități despre terapiile fetale in utero pornind de la noțiuni de etică și trecând prin elemente generale de risc și beneficiu ale fetoscopiei și prin terapia prenatală cu celule stem, subliniind avantajele utilizării celulelor fetale, perspectivele de viitor și importanța terapiei prenatale cu celule stem. Terapia fetală (terapia in utero) este un tip de terapie specială care are ca scop profilaxia sau corectarea anomaliilor congenitale la făt, prevenind consecințele grave asupra dezvoltării fetale ulterioare. Terapia in utero se referă la transplantul de celule stem fetale umane, terapia genică fetală și tehnologia de editare a genelor ca un nou tratament pentru bolile genetice fetale [2].

Capitolul 3 prezintă patologia fetală de la diagnostic până la managementul prenatal. Sunt amintite anomaliile de tub neural, ale tractului urinar inferior, hernia diafragmatică congenitală și elemente ale sarcinii multiple monocorionice complicate, inclusiv reducerea fetală selectivă cu elemente de etică ale procedurii și elemente de management al sindromului transfuzor-transfuzat.

Partea specială

Întrucat nașterea unui copil cu anomalii cromozomiale sau cu malformații fetale are consecințe enorme, practic imposibil de cuantificat, această teză de doctorat a avut ca temă impactul social al testelor de screening și diagnostic la nivelul unei populații provenind din toate straturile sociale. Sindromul Down continuă să fie cea mai frecventă anomalie cromozomială, cu o incidență de 1/700 nașteri [3, 4]. Între 1979 și 2010, numărul de copii născuți cu sindrom Down a crescut cu 30%. Acest fapt este legat direct de vârsta maternă la momentul conceperii fătului.

În plus, s-a dovedit că și sindromul Patau (trisomie 13) și sindromul Edwards (trisomie 18) sunt asociate cu vârsta înaintată a mamei, nu doar sindromul Down (trisomie 21). Pe măsura înaintării în vârstă, non-disjuncția cromozomilor în cursul diviziunii celulare (cauza trisomiilor) are o incidență crescută comparativ cu pacientele de vârstă tânără [5].

Odată cu creșterea vârstei la care se întemeiază familiile crește și incidența anomaliilor cromozomiale. În acest context, este justificat interesul crescut pe care comunitatea științifică, medicală și asociațiile părinților îl acordă urmării antenatale, diferitelor tipuri de teste de screening și de diagnostic prenatal.

Design-ul studiilor

Studiile 1 și 3 sunt studii de tip observațional, derulate în perioada 2017-2019, în timp ce studiul 2 este un review al literaturii de specialitate. În realizarea studiilor incluse în teza de doctorat, am utilizat baza de date a Spitalului Polizu, imagini personale și din arhiva clinicii, obținute în perioada 2017-2020. De asemenea, o parte din imagini aparțin domnului Profesor dr. Nicolae Suciu și domnului dr. Lucian G. Pop.

Studiile au fost aprobate de Consiliul de etică al Institutului pentru Ocrotirea Mamei și Copilului Alessandrescu Rusescu.

Studiul 1 se referă fezabilitatea aplicării testului de screening de prim trimestru în masa la toate categoriile sociale, costurile acestea fiind acoperite de Casa de Asigurări de

Sănătate, pentru cazurile sociale fiind efectuate pe baza adeverințelor eliberate de autorități. Acest studiu include 3556 gravide cu 3660 de feți, dintre care 105 de sarcini multiple. Pe lângă analiza specifică de sindrom Down, s-a evaluat și morfologia de prim trimestru conform standardelor impuse de Fetal Medicine Foundation (FMF) și International Society of Ultrasound în Obstetrics and Gynecology (ISUOG) [6]. În privința screeningului de trimestru 1 s-a rărit rata de detecție pentru sindrom Down, sindrom Edwards și Patau, precum și diagnosticul celorlalte anomalii.

Studiul 2 se referă la schimbarea majoră a tipului de screening care are loc în această perioadă, trecându-se la testul prenatal non-invaziv. Acest studiu este o analiză a literaturii de specialitate, cu privire la acuratețea, oportunitatea și costurile implementării acestui tip de screening.

Studiul 3 se referă la malformațiile decelabile în trimestrul 2, numărul de amniocenteze efectuate și condițiile genetice depistate. Este important de spus că acest studiu nu este unitar, unele paciente efectuând testul microarray (cariotip molecular), iar altele cariotipul clasic.

Studiul 1

Materiale și metode

Examinările ecografice au fost efectuate de 5 medici cu licență FMF, în efectuarea ecografiilor de prim trimestru respectându-se protocolul Fundației de Medicină Fetală (FMF) pentru evaluarea de 11-14 săptămâni.

În perioada ianuarie 2017 - decembrie 2019, în cadrul Centrului de Excelență de Medicină Materno-Fetală al Maternității Polizu, a fost examinată o populație de 3556 gravide cu 3660 de feți în perioada martie 2016 - decembrie 2019, dintre care 105 de sarcini au fost multiple. Informațiile referitoare la aceste sarcini au fost obținute din baza de date a spitalului și prin contactarea telefonică a pacientelor în 75 % din cazuri, reprezentând 2489 de cazuri.

Calculul riscului s-a efectuat pe baza translučenței nucale (TN), bitestului, ductului venos (DV), osului nazal și regurgitației tricuspidiene (TR). Pentru 10 pacinente nu s-a calculat riscul întrucât acestea erau hotărâte se continue sarcina indiferent de rezultat. În 68 de cazuri, riscul a fost calculat fără a lua în considerare valorile hormonale, întrucât acestea nu au fost efectuate. În plus, 98% din sarcini au fost obținute spontan și 2% prin fertilizare în vitro.

Rezultate

După cum era de așteptat, majoritatea covârșitoare a pacientelor au fost de rasă caucaziană. La o incidență a sindromului Down în populația de rutină de 1/700, ne-am aștepta la aproximativ 5 cazuri de sindrom Down. Testul combinat de screening a prognozat un număr de aproximativ 8,4 cazuri de sindrom Down, luând în considerare toți markerii pentru sindrom Down.

Translučența nucală, cel mai important marker pentru sindrom Down, a fost mărită în peste 3% din cazuri. Asocierea dintre translučența nucală și triomsia 21 a fost demonstrată de Nicolaides et al. încă din 1992.

Ductul venos a fost introdus în practica screening-ului ca și un marker adjuvant pentru sindrom Down. Unda d este markerul care, în caz că este inversat, crește riscul de trisomie 21 sau malformații cardiace.

Figura 1 evidențiază rata de detecție ale ecografiei de prim trimestru în studiul nostru.

Ca urmare a screeningului de prim trimestru, s-au efectuat 118 de proceduri invazive (amniocenteze și biopsii de vilozități coriale).

Discuții

Aneuploidii cromozomiale au fost observate în 20 cazuri. Vârsta mamei a fost cuprinsă între 13 și 49 ani (mediana de 29.62 ani). Indicele de masă corporală a fost, în medie, 21,3. În cadrul screening-ului au fost identificate 3% din sarcini ca având risc crescut. Din totalul sarcinilor cu screening pozitiv pentru sindrom Down, au fost 8 sarcini diagnosticate cu sindrom Down ca urmare a screening-ului de prim trimestru. O sarcină cu un risc de 1/180 a fost diagnosticată la 22 de săptămâni cu mozaicism pentru sindrom Down (40% linii anormale).

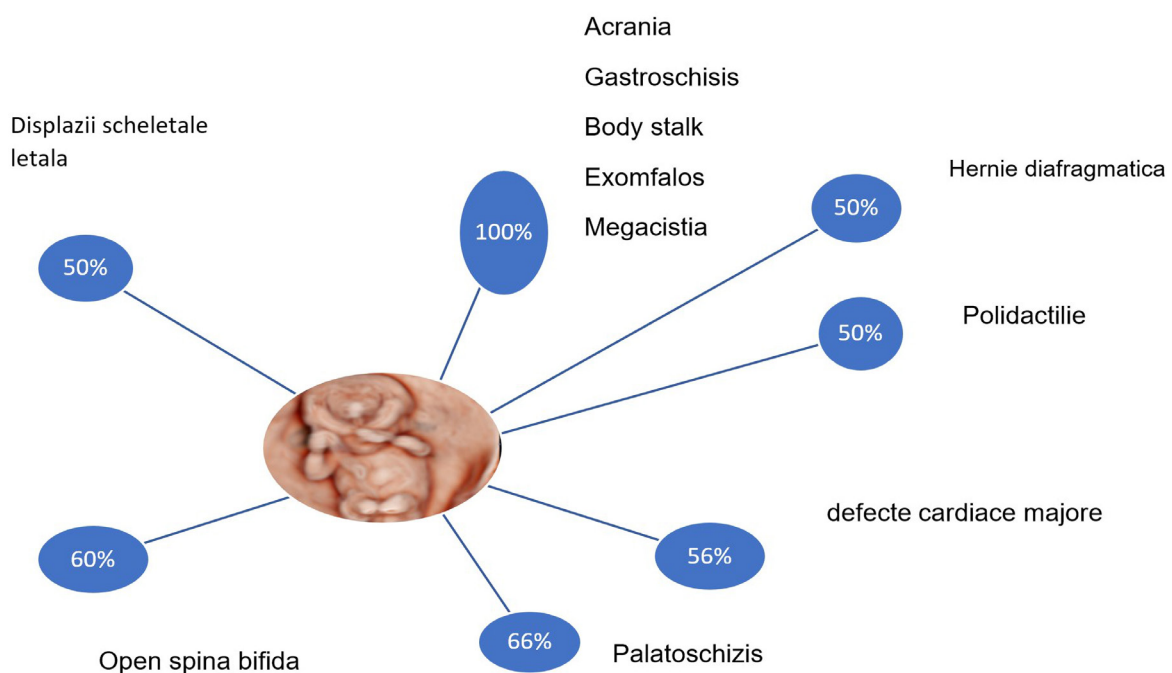


Figura 1. Malformații de prim trimestru diagnosticate la Spitalul Polizu.

Concluzii

Aplicarea în masă a testului combinat de prim trimestru este fezabilă, putându-se aplica la populația generală. În acest moment, testul este acoperit în totalitate de Casa Națională de Asigurări, iar pentru cazurile sociale se efectuează gratuit.

Studiul nostru referitor la ecografia de prim trimestru a arătat că avantajele acesteia nu se opresc doar la nivelul screening-ului pentru cele mai frecvente trisomii, dar și avantajele privind malformațiile congenitale.

Avansul tehnologic și științific permit diagnosticul mai multor anomalii la o vârstă gestațională precoce, ceea ce conferă părinților mai mult timp pentru a reflecta la deciziile pe care le vor lua.

Studiul nostru a avut și o serie de limite. Un număr de paciente a fost pierdut iar, din păcate, examinarea anatomo-patologică nu a fost efectuată în toate cazurile. Pentru urmărirea pe termen lung a gravidelor și a vedea recurența malformațiilor este necesară introducerea unui registru național al malformațiilor.

Actual, avem în vedere pregătirea unei echipe care să includă și moașe specializate în medicina fetală care să poată consilia pacientele atât în vederea efectuării testelor genetice și procedurilor invazive cât și asupra malformațiilor întâlnite cel mai frecvent. Recomandăm ca în cazul malformațiilor severe, examinarea și consilierea să se facă împreună cu echipa de genetică.

Studiul 2

Materiale și metode

Acesta este un review al literaturii de specialitate, o comparație între screening-ul prin metoda clasică de test combinat și testele de tip NIPT. Acest studiu s-a concretizat prin publicarea lui în revista medicală *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. În total, au fost studiate aproximativ 100 de articole, iar după selecția acestora, au rămas 56. Review-ul analizează punctele slabe și puternice ale fiecărui tip de screening precum și raportul cost-eficiența din perspectiva aplicabilității acestuia în populația generală.

În epoca testelor prenatale non-invazive, studiul nostru s-a axat pe optimizarea programelor de screening prenatal, acesta fiind un domeniu într-o continuă schimbare. Descoperirea fundamentală a cfDNA în 1997 a schimbat fundamental screening-ul prenatal. Dacă testele de screening se axau în mod clasic pe cele mai frecvente trisomii, testele NIPT s-au extins și asupra delețiilor, microdelețiilor și patologiilor legate de cromozomii sexuali, dar fără dovezi robuste. Diferite organizații profesionale au studiat și publicat modalități de screening legate de testele prenatale non-invazive. În anul 2015, Elveția a fost prima țară care a introdus NIPT ca și test de rezervă pentru screening-ul sindromului Down. Scopul acestui studiu este de a compara avantajele și limitele biomarkerilor în screeningul sindromului Down versus celule placentare de ADN.

La momentul actual, valoarea biomarkerilor nu se oprește doar la detecția trisomiilor. Cercetări recente au arătat că aceștia sunt utili și în patologii precum diabetul gestational, mortalitatea în utero, restricția de creștere intrauterină, și nașterea prematură. O mare parte din malformațiile diagnosticabile în primul trimestru nu au aneuploidii cromozomiale, dar sunt vizibile ecografic cu o rată de diagnostic de 100% după cum am arătat în studiul 1. Adăugarea biomarkerilor (PAPP-A și PLGF) determină o rată de detecție de 90% pentru preeclampsia precoce și 75% pentru preeclampsia la termen la o rată de screening pozitivă de 10%.

Administrarea a 150 mg de aspirină din timpul primului trimestru poate să prevină până la 84% din cazurile de preeclampsie precoce. Diferite ghiduri emise de organizații

guvernamentale recomandă screening-ul pentru preeclampsie în primul trimestru și administrarea de aspirină profilactic.

Cf DNA, după cum am menționat, a schimbat fundamental modul de screening.

Rezultate

O serie de metanalize au analizat recent acuratețea și valoarea predictivă pozitivă a cfDNA pentru trisomii, trisomiile rare, microdeleții și cromozomii sexuali. Cea mai completă dintre acestea este cea publicată de Gil et al. care include 35 de studii [7]. Doar 8 studii se referă la anomaliile cromozomilor sexuali, care includ 17 cazuri de sindrom triple X, sindrom Klinefelter, sindrom diplo Y și 36 de cazuri de monosomie X. Această metaanaliză raportează o rată de detecție foarte mare pentru anomaliile cromozomiale (99.7% pentru sindrom Down) și o rată fals pozitivă de 0,04%. Pentru sindromul Edwards are o rată de detecție de 97.9 % și o rată fals pozitivă de 0.04%. În cazul sindromului Patau, are o rată de detecție de 99% și 0,04% rată fals pozitivă. Pentru anomaliile cromozomilor sexuali și monosomia x, rata de detecție a fost de 100% și respectiv 95,6% [7].

Cu toate acestea, alte studii arată o rată de detecție foarte scăzută pentru anomaliile cromozomiale. În privința acurateții NIPT pentru aneuploidiile cromozomilor sexuali, cel mai amplu studiu pe acest subiect a fost condus de Grati et al. și include 522 de cazuri NIPT pozitive, dintre care 23,4% au reprezentat mozaic placentar. Valoarea predictivă pozitivă în cazul feților normali ecografic este de 53%, în timp ce în cazul feților cu anomalii ecografice este de 98.8% [8]. Bianche și echipa ei au raportat o rată și mai mică valoare predictivă pozitivă pentru NIPT (de doar 26%) [9]. În acest moment sunt multiple organizații profesionale care nu recomandă screening pentru aneuploidiile cromozomilor sexuali decât în cazuri atent selecționate ca în caz de distrofie musculară Duchene și sindrom adrenogenital. Deși testul NIPT era inițial limitat, furnizorii l-au extins pentru condiții ca sindromul Di George, Prader Willi, Angelman, deleția 1p 36. Cu toate că acestea sunt printre cele mai comune microdeleții, prevalența lor este extrem de redusă.

În articolul publicat de Di Renzo și echipa, a fost exemplificat că în cazul sindromului Cri-du-Chat care are o incidență de 1/50000, doar un test din 126 va fi confirmat pozitiv [10]. În cazul trisomiilor rare, cele mai multe se datorează mozaicismului placentar și doar în cazul trisomiei 16 este cunoscută asocierea cu restricția de creștere intrauterină.

Extinderea NIPT a făcut ca acesta să devină popular atât printre medici cât și printre pacienți. Acest test a fost introdus ca și metodă primară în Belgia și Olanda. Între 2014 și 2017, în Olanda s-a desfășurat studiul Trident 1, pe baza modelului de screening contingent. Studiul Trident 2 este încă în desfășurare iar rezultatele după primul an arată o rată de înrolare de 42%, o rată de detecție de 97.4% pentru sindrom Down, de 90.6% (rată fals-positiv de 2%) pentru sindrom Edwards, și 100% pentru sindrom Patau (rată fals-positiv de 48%). De asemenea, doar 11% din trisomiile rare și doar 41% din alterațiile subcromozomiale au fost confirmate. Dezvoltarea NIPT este un subiect interesant și de perspectivă; totuși, trebuie să realizăm că toate acestea vin cu un cost [11]. Luând în considerare raportul cost-beneficiu al NIPT și al testului combinat, FMF a dezvoltat un model de screening hibrid, care să maximizeze rata de detecție la un cost mai scăzut [12].

Primul pas este făcut prin testul combinat și ulterior depinde de valoarea prag aleasă de fiecare țară. Cazurile cu risc intermediar pot alege între NIPT și amniocenteză. În 2015, Kagan a publicat un studiu ipotetic pentru metoda de screening din primul trimestru. Cel mai eficient model este cel al screeningului combinat [13]. Într-o analiză recentă a bugetului, Prefumo a demonstrat că prin utilizarea screening-ului contingent, numărul de amniocenteze scade cu 71%, numărul de avorturi scade de trei ori și rata de detecție crește cu 3% [14]. Până în acest moment, există câteva țări și regiuni care au introdus screening-ul contingent ca și model de screening, după cum este redat în tabelul 1.

Tabelul 1. Țări și regiuni care utilizează screening-ul contingent ca model de screening.

Țară/regiune	Guiduri - Autoritate	Decizia	Cut-off pentru test contingent
Elveția	Federal office of Public Health Insurance [500]	Iulie 2015	NT $\geq 95 \geq 1/1000$
Marea Britanie	National Screening Committee [501]	Ianuarie 2016	Pentru risc înalt $\geq 1:150$
Franța	La Haute Autorite de la Santé [502]	Mai 2017	1/51 to 1/1000
Norvegia	Norwegian Directorate of Health [503]	Aprilie 2017	Pentru risc înalt $\geq 1: 250$
Suedia	SFOG Guidelines 2016, developed by Ultra ARG interdisciplinary [504]	Iunie 2016	1/51 to 1/1000
Danemarca	Danish Health Authority [505]	2017	Pentru risc înalt $\geq 1:300$
Madrid		Februarie 2019	1/11-1/270
Catalonia	Generalitat de Catalunya Departament de Salut	Iunie 2018	1/10-1/250

Tabelul 2. Criteriile OMS pentru screening.

1.	Trebuie să fie o problemă importantă de sănătate publică
2.	Istoria naturală a bolii trebuie să fie înțeleasă
3.	Facilitați pentru diagnostic și tratament trebuie să fie la îndemână
4.	Beneficiile screening-ului trebuie să fie clare
5.	Trebuie să existe dovezi științifice cu privire la eficiența programului de screening
6.	Programul de screening trebuie să răspundă unei nevoi cunoscute
7.	Obiectivele screeningului trebuie enunțate de la început
8.	Trebuie să fie eficient din punct de vedere economic
9.	Trebuie să fie acceptat de către populație

Discuții

La momentul actual, orice program de screening trebuie să îndeplinească criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). După cum se poate vedea în tabelul 2, cu greu se poate spune că NIPT în forma extinsă îndeplinește toate aceste criterii:

Concluzii

Testul prenatal non-invaziv nu este fezabil pentru a fi introdus ca metodă principală de screening în primul trimestru.

Testul NIPT are o valoare limitată; în afară de trisomiile comune, acuratețea acestui test în populația generală se păstrează doar pentru sindrom Down. Aplicarea acestui test în varianta extinsă, vă duce la creșterea numărului de proceduri invazive și anxietatea părinților. Este aplicabil doar la cuplurile fără antecedente de anomalii genetice sau malformative personale sau heredocolaterale. Nu trebuie indicat în relații de cosanguinitate.

Screeningul de tip contingent este varianta optimă, ca și cost și acuratețe pentru screening-ul de prim trimestru.

Până în prezent, capacitatea NIPT de a detecta trisomiile rare și aneuploidiile cromozomilor sexuali este nesatisfăcătoare și, de aceea, nu poate fi utilizată în practica curentă. Trebuie să fim prevăzători pentru a nu renunța la oportunitatea de a diagnostica anomalia în trimestrul I de sarcină pentru beneficiul mai degrabă limitat al NIPT și de a da speranțe false părinților cu privire la rezultatul sarcinii. O analiza recentă cu privire la riscurile procedu-

rilor de diagnostic invazive a arătat un risc de avort de 0,11% pentru CVS și 0,12% pentru amniocenteză [21].

În cadrul spitalului Polizu, au existat într-un singur an trei rezultate fals pozitive pentru monosomie X și un singur caz de monosomie X detectat prin NIPT a fost confirmat. Este dificil de oferit o prognoza precisă cu privire la rata fals pozitivă și fals negativă a NIPT în spitalul nostru, în condițiile în care cele mai multe pazeinte cu NIPT pozitiv sunt îndrumate către Spitalul Polizu pentru proceduri invazive și second opinion, fără a ști numărul de paci-ente care au efectuat NIPT per total.

Întrebarea daca testul prenatal non invaziv trebuie introdus ca și test de screening este strict legată de fondurile aflate la dispoziție. Este clar că ecografia își vă păstră rolul pe care îl are. De aceea, pentru a avea un screening eficient, testul prenatal non-invaziv nu poate exista singular. Rata mare fals pozitivă care există pentru sindromul Down ar putea chiar să ducă la creșterea ratei de amniocenteze, acesta fiind principalul beneficiu al testului prenatal non-invaziv. De aceea, în cadrul unui program național de screening, singura variantă fezabilă este testul NIPT.

După cum am arătat, nu există o metodă perfectă de screening, fiecare dintre acestea având avantajele și dezavantajele lor. În privința raportului cost-eficientă, este clar că testul contingent este cel mai potrivit. Indiferent de modelul de screening ales, este important ca fiecare pacientă să primească oportunitatii egale, screening-ul adresandu-se tutuor mamelor, nu doar celor privilegiate de condiții socioeconomice.

Studiul 3

Materiale și metode

În cadrul acestui studiu s-au efectuat 4000 ecografii de morfologie fetală pentru trimestrul 2.

Morfologia de trimestrul 2 a fost oferită atât pacientelor examinate în trimestrul 1 pentru a avea continuitate cât și altor paciente care nu au efectuat testul combinat sau l-au efectuat în alte unități. Evaluarea s-a realizat între săptămânile de gestație 20-24, folosind protocolul International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), datele obținute fiind păstrate în baza de date a departamentului [22].

Am inclus în studiu toate anomaliile fetale diagnosticate prenatal, postnatal și prin examinarea anatomo-patologică post-mortem. Am inclus în analiză și cazurile diagnosticate cu aneuploidii ce au prezentat defecte structurale. Cazurile de anomalii majore au fost considerate cele cu malformații incompatibile cu viață sau cu risc de handicap sever. Cazurile de făt plurimalformat au fost cele cu două sau mai multe anomalii.

Rezultate

Dintre cele 4000 de ecografii morfologice de trimestru 2, rata sarcinilor cu defecte a fost de 2.12%. În trimestrul 2, studiul nostru a inclus cazuri nou diagnosticate care nu au fost diagnosticate în cadrul studiului 1 sau cazuri cu diagnostic incert.

În figura 2 este arătat cum au fost împărțite indicațiile pentru amniocenteză. Dintre cele 421 de amniocenteze efectuate, a avut loc un singur avort, a doua zi post procedură. De asemenea, în total, au fost efectuate 3 amniocenteze la sarcini gemelare. În două cazuri rezultatul a fost normal, dar în cel de-al treilea caz, fătul a fost diagnosticat cu trisomie 13. S-a practicat fetuciderea la fătul cu trisomie 13 la 23 de săptămâni.

Din totalul celor 421 de proceduri, 84 au fost efectuate prin metoda single nucleotide polymorfism (SNP) - microarray. Dintre cele 84 de probe, anomalii cromozomiale au fost observate în opt cazuri; în două dintre acestea (două cazuri de sindrom Di George) deleția

era de 3.1 Mb și 900 Kb; prin urmare, aceste cazuri ar fi fost ratate dacă s-ar fi folosit metoda clasică de cariotipare.

În plus, în figura 3 se observă o creștere a numărului de proceduri invazive și totodată o tendință de în-locuire a cariotipului clasic în favoarea celui molecular.

Numărul cazurilor de deleții, duplicații și traslocații a fost de 21 și reprezintă cel mai important număr de rezultate din tabelul 3.

Discuții

A se referi la fetus in utero ca “bebeluș” este un aspect filosofic, decizie morală și politică care acordă o atenție specială și, eventual, drepturi, pentru nenăscut. Referirea la fătul in utero în acest mod duce la o pantă alunecoasă atunci când drepturile acordate unui copil născut pot fi, de asemenea, date nenăscutului ca două entități ce nu erau diferite.

Cu toate acestea, cei deja născuți și nenăscuți sunt destul de diferiți. Cel nenăscut este complet dependent de corpul femeii care îl poartă. Cei deja născuți, în timp ce încă sunt dependenți de alții, nu se bazează pe un anumit corp gazdă. Mulți indivizi occidentali și precedentele legale ar susține că deja născutul este un persoană cu drepturi legale. Este

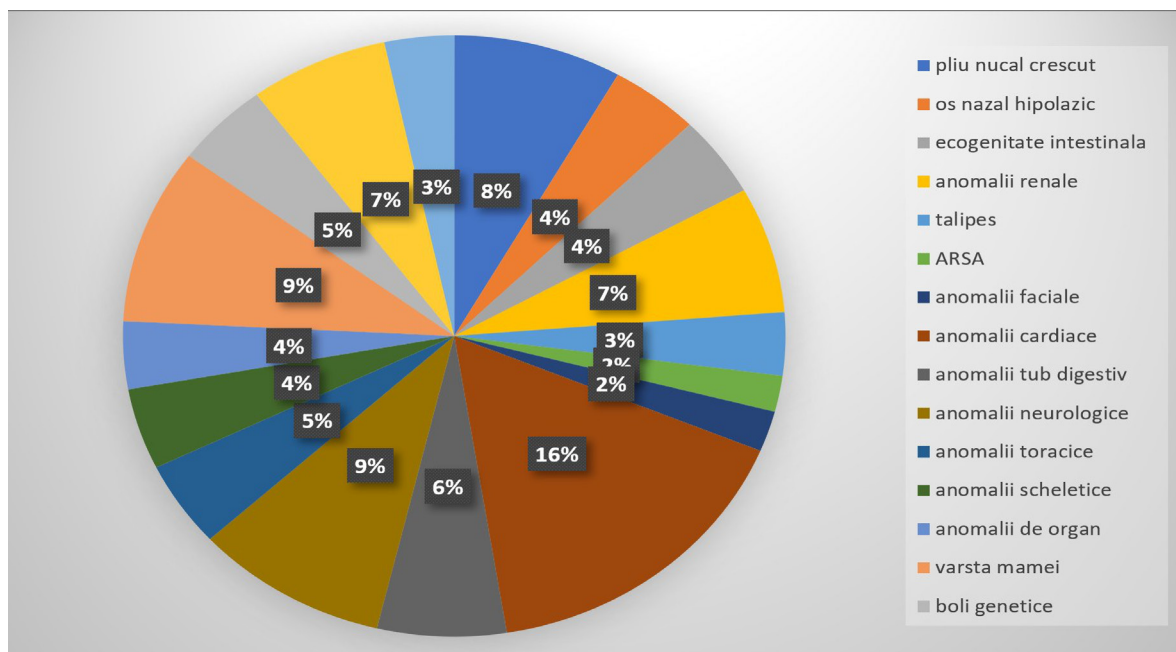


Figura 2. Indicațiile pentru amniocenteze - criteriile folosite în cadrul Spitalului Polizu.

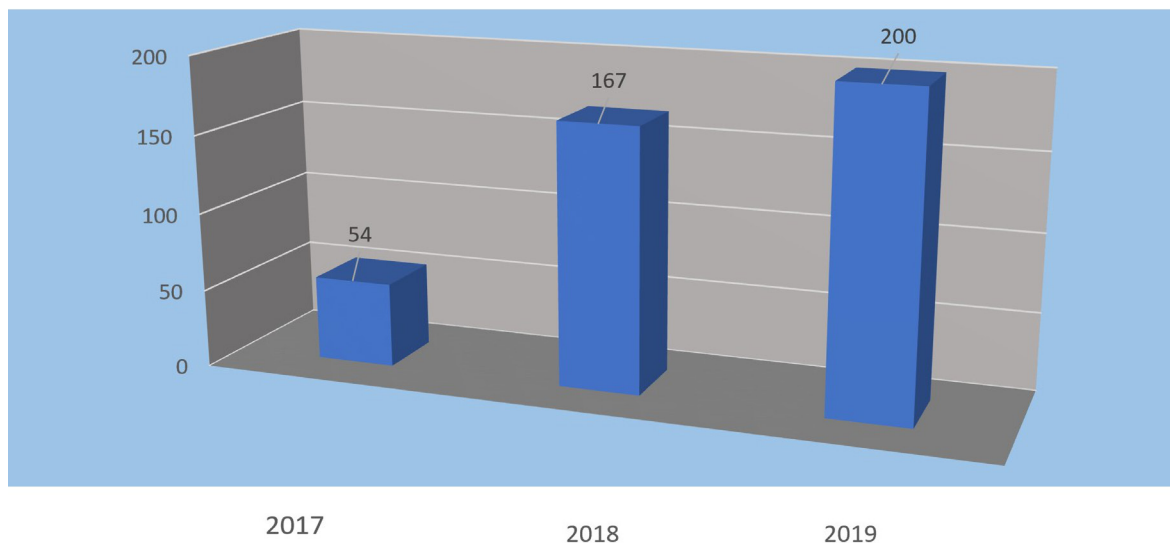


Figura 3. Repartiția procedurilor pe cei trei ani arată un trend crescător.

Tabelul 3. Rezultatele amniocentezei (procedurile invazive după primul trimestru au fost excluse).

Sindrom Down	4
Monosomie X	2
Klinefelter	1
Triploidie	1
XXX	1
Microdeleții/microduplicații	21
Trisomie 13	1
Infecție CMV	1
Sindrom Di George	2

mai puțin clar ce drepturi are, dacă este cazul, nenăscutul și când ar trebui să fie acordate, în special atunci când presupusele sale drepturi pot intra în conflict cu cele ale femeii care o poartă [23].

Sarcina complicată reprezintă un moment cu un impact atât medical cât și social. Pornind de la ideea ca fiecare sarcină contribuie cu un produs de concepție conform standardelor sociale și medicale, momentul diagnosticării unei patologii legate de sarcină este unul sensibil atât pentru părinți, pentru societate, cât și pentru personalul medical implicat.

Decizia legată de aceste sarcini este una complexă, care pe lângă o conduită medicală, necesită o abordare individualizată urmărind beneficiile nu neaparat medicale, dar și norme-

le etice și încadrarea în societate din punct de vedere cultural și social, iar intervențiile in utero sunt o dovadă ca există aspecte complexe ale gestionării unui caz obstetrical.

Concluzii

Spitalul nostru a realizat în perioada menționată 4000 de ecografii morfologice de trimestru 2 și 421 de proceduri invazive legate de acestea. O bună parte dintre acestea au fost efectuate gratuit în limita plafonului asigurat de Casa Națională de Asigurări, iar restul la un preț mediu sub cel practicat de mediul privat.

Malformații severe au fost detectate în 2,12% din cazuri, acestea fiind malformațiile incompatibile cu viața sau cele care sunt asociate cu un handicap sever.

Au fost efectuate 421 de proceduri invazive, aproape dublu față de cele raportate în literatură. Acest lucru se datorează și faptului că multe cazuri au fost îndrumate spre clinica noastră.

Efectuarea analizelor de sarcină, inclusiv a celor care au un preț ridicat în mediul privat, este posibil să fie efectuate în masă. Pacientele înțeleg importanța acestor investigații și sunt dispuse a face un efort financiar pentru sănătatea fătului și a mamei.

Toate sarcinile diagnosticate cu anomalii cromozomiale, cu diagnostic clar, au optat pentru întreruperea sarcinii, cu excepția unui caz de mozaic pentru sindrom Down. Pacientele cu microduplicații și deleții au fost îndrumate către consult genetic. În unele cazuri a fost necesar efectuarea de cariotip parental.

O parte a cazurilor cu malformații severe au fost pierdute, pacientele alegând să nască/ termine sarcina la spitalul de unde au fost trimise.

Este important să fie creat și implementat un registru național al malformațiilor astfel încât să existe o evidență clară a tuturor feților malformați, în special când aceste cazuri se repetă în familie.

Concluzii și contribuții personale

Tendențele actuale în ceea ce privește screening-ul, diagnosticul și intervențiile prenatale au fost prezentate în cadrul celor trei studii prezentate în lucrarea de față.

Cu ajutorul primului studiu, am dovedit faptul că beneficiile ecografiilor de prim trimestru nu se rezumă la diagnosticarea trisomiilor frecvente (21, 18, 13), conferind de asemenea avantaje în privința malformațiilor congenitale – au fost diagnosticate cazuri de megavezică, omfalocel, gastroschizis, absență a membrilor, inclusiv un caz de extrofie cloacală la vârsta gestațională de 14 săptămâni. Malformațiile cardiace importante (atrezie pulmonară, izomerism, absența atriului drept) au fost de asemenea diagnosticate cu ajutorul ecografiei în primul trimestru. În acest context, a fost conturată nevoia de introducere a unui registru național al malformațiilor. În completare, formarea unei echipe supraspecializate în medicină fetală care să poată oferi inclusiv consiliere în vederea efectuării testelor genetice și procedurilor invazive necesare diagnosticului final, este în pregătire în cadrul spitalului Polizu și nevoia ca și celelalte maternități din România să urmeze această inițiativă a fost accentuată pe tot parcursul studiilor prezentate în această teză.

Cel de-al doilea studiu ne-a permis să tragem concluzia că, pentru a avea un screening eficient, nu ne putem rezuma doar la testele prenatale non invazive de tip NIPT aparute recent pe piață. Rata mare de rezultate fals pozitive ar putea să ducă la creșterea semnificativă a ratei de amniocenteze. În plus, NIPT este aplicabil doar în cazurile cuplurilor fără antecedente de anomalii genetice sau malformative personale și/sau heredocolaterale și nu trebuie indicat în relații de cosanguinitate. Până în prezent, capacitatea NIPT de a detecta trisomiile rare este nesatisfăcătoare și, de aceea, nu poate fi utilizat pe scară largă în practica curentă. Trebuie să fim prevăzători pentru a nu renunța la oportunitatea de a diagnostica anomalii în primul trimestru de sarcină pentru beneficiul limitat al NIPT și de a da speranțe false părinților cu privire la rezultatul sarcinii.

Toate testele de screening și diagnostic dispun de propriile avantaje și dezavantaje, astfel încât selecția adecvată a investigațiilor având în vedere contextul clinic, rămâne o problemă importantă în genetica prenatală.

Cele 4000 de ecografii de morfologie fetală efectuate în cadrul celui de-al treilea studiu ne-a aratat un procent semnificativ de malformații severe (2,12%), motiv pentru care consider oportună implementarea unui registru național al malformațiilor, astfel încât să existe o evidență clară, mai ales atunci când aceste cazuri se repetă în familie. Progresele importante facute de medicina fetală în ultimii ani permit terapia fetală, lucru de care părinții trebuie înștiințați. O capcană întâlnită în practica materno-fetală este reprezentată de presupunerea că totul poate fi luat de la capăt prin întreruperea sarcinii. Atragerea atenției gravidei asupra responsabilității față de viitorul copil nu trebuie să aibă loc decât atunci când rezultatele terapiei fetale sunt dovedite a fi semnificativ mai bune decât tratamentul postnatal, fără a expune femeia la riscuri semnificative.

În acest context dificil, consider binevenită evidențierea faptului că deși așteptările nerealiste ale participanților constituie o problemă frecvent întâlnită în studiile clinice, în cazul terapiei fetale, acestea sunt însoțite de consecințe și mai grave. În situația unui prognostic prenatal sumbru, așteptările nerealiste ale femeilor însărcinate pot preveni întreruperea unei sarcini. Gravidele presupun că pot crește șansele fătului participând la studiu dar acest lucru nu se întâmplă de cele mai multe ori, iar fereastra pentru întreruperea sarcinii se închide.

În încheiere, subliniez că aceste cunoștințe din ce în ce mai vaste din domeniul geneticii și al afecțiunilor fetale aduc cu sine dileme etice reale, cu un impact semnificativ. De exemplu, studiile de tipul next generation sequencing (NGS) nu identifică doar mutațiile genetice responsabile de trăsăturile fenotipice cercetate, ci pot fi extinse pentru a detecta constatări incidentale sau secundare, precum susceptibilitatea genetică pentru anumite afecțiuni cu debut la vârsta adultă, influențând alegerile părinților. Astfel, deși toate cazurile sunt individuale, consimțământul este primul și poate cel mai important aspect cu privire la implicațiile etice ale testării prenatale, consilierea pre-testare fiind vitală.

Bibliografie selectivă

1. Wieacker P, Steinhard J. The prenatal diagnosis of genetic diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(48):857-62.
2. Helal AA. Principles of Fetal Surgery, Pediatric Surgery, Flowcharts and Clinical Algorithm. In: Shehata S, editor. IntechOpen: IntechOpen; 2019.
3. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/data.html>. 2005.
4. Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, Feldkamp ML, Marengo LK, Bugenske EM, et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(11):709-25.
5. Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(7):1415-20.
6. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):102-13.
7. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-14.
8. Grati FR, Ferreira J, Benn P, Izzi C, Verdi F, Vercellotti E, et al. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA. *Genet Med.* 2020;22(2):309-16.
9. Bianchi DW, Parsa S, Bhatt S, Halks-Miller M, Kurtzman K, Sehnert AJ, et al. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):375-82.
10. Di Renzo GC, Luis Bartha J, Bilardo CM. More research is needed prior to the implementation of genome-wide cell-free DNA testing in specific populations (Response to letter L19-020A: Confined placental trisomy detection through cell-free DNA in the maternal circulation: Benefit for pregnancy management). *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):287.
11. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn.* 2016;36(12):1083-90.
12. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7-15.
13. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall Med.* 2015;36(1):40-6.
14. Prefumo F, Paolini D, Speranza G, Palmisano M, Dionisi M, Camurri L. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218166.
15. <https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/swiss-health-insurance-cover-nipt-if-first-trimester-screening-indicates-high#>. 2015.
16. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/749742/NHS_fetal_anomaly_screening_programme_handbook_FINAL1.2_18.10.18.pdf. 2016.

17. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768535/fr/trisomie-21-la-has-actualise-ses-recommandations-concernant-le-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21. 2017.
18. <https://www.fhi.no/en/publ/2016/non-invasive-prenatal-testing-trisomy-21-18-og-13/>. 2016.
19. <http://www.nfog.org/files/guidelines/NIPT%202016%2006%2005%20.pdf>. 2016.
20. Lou S, Petersen OB, Jorgensen FS, Lund ICB, Kjaergaard S, Danish Cytogenetic Central Registry Study G, et al. National screening guidelines and developments in prenatal diagnoses and live births of Down syndrome in 1973-2016 in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(2):195-203.
21. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):442-51.
22. L J Salomon, Z Alfirevic, V Berghella, C Bilardo, E Hernandez-Andrade, S L Johnsen, K Kalache, K-Y Leung, G Malinger, H Munoz, F Prefumo, A Toi. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010.
23. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768535/fr/trisomie-21-la-has-actualise-ses-recommandations-concernant-le-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21. 2017.

Lista cu lucrările științifice publicate

Capitol în tratat în edituri internaționale – coautor

1. Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Dima S, Suciu N. HPV Infection and Vulvar Cancer, in: Shailendra K. Saxena, Current Perspectives in Human Papillomavirus, 10.5772/intechopen.80601, InTech, 2018, ISBN 978-1-78985-822-8.

Capitol în tratat în edituri naționale – coautor

1. Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Tumorile maligne ovariene cu potential scazut (Low Malignant Potential Ovarian Tumors – LIMP). In: Cirstoiu MM, Iulian Brezean, Bacalbasa N, Suciu N (editori), Neoplasmul ovarian in sarcina. Editura Academiei Romane, Bucuresti, Romania, 2019, ISBN 978-973-27-3080-5.

2. Bacalbasa N, Balescu I, Stoica C, **Suciu I**, Sgarbura R, Brasoveanu V, Tratamentul chirurgical al recurentelor pelvine dupa neoplasmul de col uterin operat. In: Bacalbasa N, Cirstoiu MM, Suciu N (editori), Tratat de patologie neoplazica si preneoplazica a colului uterin. Editura Academiei Romane, Bucuresti, Romania, 2018, ISBN: 978-973-27-2934-2.

3. Balescu I, **Suciu I**, Rolul chirurgiei laparoscopice in tratamentul neoplasmului de col uterin. In: Bacalbasa N, Cirstoiu MM, Suciu N (editori), Tratat de patologie neoplazica si preneoplazica a colului uterin. Editura Academiei Romane, Bucuresti, Romania, 2018, ISBN: 978-973-27-2934-2.

4. Balescu I, Bacalbasa N, **Suciu I**, Suciu N, Tomescu D, Influenta obezitatii asupra managementului si prognosticului pacientelor cu neoplasme endometriale. In: Craina M, Brezean I, Bacalbasa N, Suciu N (editori), Tratat de patologie maligna a endometrului. Editura Academiei Romane, Bucuresti, Romania, 2019, ISBN 978-973-27-3084-3.

5. Bacalbasa N, Carbutaru A, Balescu I, Orban C, **Suciu I**, Limfodisectia inghinala in neoplasmul de endometru avansat. In: Craina M, Brezean I, Bacalbasa N, Suciu N (editori), Tratat de patologie maligna a endometrului. Editura Academiei Romane, Bucuresti, Romania, 2019, ISBN 978-973-27-3084-3.

6. Bacalbasa N, Balescu I, Ionescu P, Ionescu O, **Suciu I**, Rezețiile oligometastazelor atipice de origine endometrială. In: Craina M, Brezean I, Bacalbasa N, Suciu N (editori), *Tratat de patologie malignă a endometrului*. Editura Academiei Române, București, România, 2019, ISBN 978-973-27-3084-3.

Articole in extenso publicate în reviste cotate ISI cu factor de impact

1. Bacalbasa N, Balescu I, Dragan I, Banceanu G, **Suciu I**, Suciu N, Endometrial Adenocarcinoma Presenting as Hematometra with Underlying Thickened Endometrial Lining in a Postmenopausal Woman - A Case Report, *Anticancer Research*, 2016, ar.iiarjournals.org/content/36/5/2353.long, IF 1.937.

2. Suciu N, Pop L, Panaitescu E, **Suciu I**, Popp A, Anca I, Fetal and neonatal outcome in celiac disease, *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2014, 10.3109/14767058.2013.839650, IF 1.367.

3. Pop LG, Radulescu M, Toader OD, **Suciu I**, Fetal Neuroblastoma. *Ultrasound and MRI Findings. Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019 Apr-Jun;15(2):272-273. doi: 10.4183/aeb.2019.272. PMID: 31508189, IF 0.550.

4. **Suciu I**, Galeva S, Abdel Azim S, Pop L, Toader O. First-trimester screening-biomarkers and cell-free DNA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019:1-7, IF 1.737.

5. Pop L, **Suciu I**, Oprescu D, Micu R, Stoicescu S, Foroughi E, Sipos P. Patency of uterine wall in pregnancies following assisted and spontaneous conception with antecedent laparoscopic and abdominal myomectomies - a difficult case and systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jul;32(13):2241-2248. doi: 10.1080/14767058.2018.1427060 IF 1.737.

Articole in extenso publicate în reviste cotate ISI fără factor de impact

1. Bacalbasa N, Balescu I, Vilcu M, Brezean I, Tomescu D, Dima S, Brasoveanu V, **Suciu I**, Bodog A, Suciu N, Colorectal Resections as Part of Quaternary Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer, *Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology*, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

2. Bacalbasa N, Balescu I, Vilcu M, Brezean I, Tomescu D, Dima S, **Suciu I**, Bodog A, Suciu N, Debulking Surgery for Para-Aortic Tumoral Masses at the Time of Secondary

Cytoreduction for Relapsed Ovarian Cancer, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

3. Suciu N, Dragodan V, **Suciu I**, Cretoiu SM, Toader O, Oncoviruses in Cervical Infections, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

4. Toader O, **Suciu I**, Dragodan V, Cretoiu D, Suciu N, Aspects of the Cervical Prevalence of Oncogenic HPV in Asymptomatic Women with Normal Cytology, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

5. Toader O, Voichitoiu A, **Suciu I**, Dragodan V, Cretoiu D, Suciu N, Viruses Associated with Female Infertility, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

6. Bacalbasa N, Balescu I, Vilcu M, Brasoveanu V, Tomescu D, Dima S, **Suciu I**, Suciu N, Bodog A, Brezean I, Distal Pancreatectomy En Bloc with Splenectomy as Part of Tertiary Cytoreduction for Relapsed Ovarian Cancer, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

7. Bodog A, Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Ionescu O, Suciu N, Tomescu D, Lymph Node Dissection at the Level of the Hepatic Pedicle as Part of Secondary Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

8. Brasoveanu V, Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Suciu N, Orban C, Vilcu M, Brezean I, Iliac Vascular Axis Resection as Part of Secondary Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

9. Bodog A, Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Ionescu O, Suciu N, Tomescu D, Conservative Resections of the Urinary Tract as Part of Secondary Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

10. Bodog A, Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, **Suciu I**, Ionescu O, Suciu N, Tomescu D, Beyond Quaternary Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

11. Bodog A, Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Ionescu O, Suciu N, Tomescu D, Diaphragmatic Peritonectomy versus Full Thickness Diaphragmatic Resection in Locally Advanced Ovarian Cancer, Proceedings of the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology, 1-3 Nov 2018, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-48-9.

Articole in extenso publicate în reviste indexate în baze de date internaționale (BDI)

1. Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Toader O, Suciu N, Debulking surgery in combination with intraperitoneal chemohyperthermia in ovarian neoplasms resistant to platinum-based chemotherapy, IOB Scientific Days, Oncolog-Hematolog.ro, 17-19 May 2018, ISSN 2066-8716.

2. Suciu N, Bacalbasa N, Balescu I, **Suciu I**, Toader O, The role of PARP inhibitors in the treatment of ovarian neoplasms, IOB Scientific Days, Oncolog-Hematolog.ro, 17-19 May 2018, ISSN 2066-8716.

3. Toader O, Bacalbașa N, Balescu I, **Suciu I**, Suciu N, Circulant miRNA as a biomarker in metastatic mammary neoplasm, IOB Scientific Days, Oncolog-Hematolog.ro, 17-19 May 2018, ISSN 2066-8716.

4. Suciu N, Manta L, Ciomartan T, **Suciu I**, Birth - From Destiny to Artificial Procedure, Obstetrica si Ginecologia, 2015 Nr 3/2015, ISSN 1220-5532.

5. **Suciu I**, Toader OD, Galeva S, Pop L. Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies. J Med Life. 2019 Jul-Sep;12(3):221-224. doi: 10.25122/jml-2019-0053. PMID: 31666820.

Articole/studii publicate în formă de rezumat în reviste cotate ISI cu factor de impact

Suciu N, Costin AG, **Suciu I**, Transvaginal Hydrolaparoscopy – Minimally Invasive Diagnostic and Therapeutic Tool, Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2014, doi.org/10.1016/j.jmig.2014.08.644, IF 1.830.

Articole/studii publicate în forma de rezumat în reviste/volumele unor manifestări științifice cu ISBN/ISSN

1. Dragomir R, Botean R, **Suciu I**, Olaru (Vintea) A, Toader O - Impactul Anomaliilor Mulleriene asupra sănătății reproductive a femeilor, A 5-a Conferință medicală a Asociației Medicale de Menopauză din România, Timișoara 2019, Ed. Artpress, pp 70-71, ISSN 2501-6156.
2. Botea R, **Suciu I**, Olaru (Vintea) A, Bacalbasa N, Toader O, Suciu N - Management and prognosis of cervical cancer in pregnancy, Congresul Societății Româno-Germane de Obstetrică-Ginecologie, Ediția a XV-a, Timișoara, 6-8 iunie 2019, pp 204-205, Ed. Artpress, ISSN 2344-1194.
3. Suciu N, Ianculescu ML, Ianculescu VP, **Suciu I**, Bacalbasa N, Toader O - Aportul tomosintezei (DBT) în screeningul mamar - avantaje, dezavantaje, limite, Congresul Societății Româno-Germane de Obstetrică-Ginecologie, Ediția a XV-a, Timișoara, 6-8 iunie 2019, pp 209-210, Ed. Artpress, ISSN 2344-1194.
4. Toader O, Olaru (Vintea) A, Dragomir R, **Suciu I**, Marza M, Suciu N - Histerec-tomia de hemostază - Experiența pe 5 ani într-o maternitate de nivel 3, Congresul Societății Româno-Germane de Obstetrică-Ginecologie, Ediția a XV-a, Timișoara, 6-8 iunie 2019, pp 218-219, Ed. Artpress, ISSN 2344-1194.
5. Toader O, Dragodan V, Suciu I, Dragomir R, Manta L, Suciu N - Prematuritatea, o consecință majoră a infecției gravidei cu HPV, Congresul Societății Româno-Germane de Obstetrică-Ginecologie, Ediția a XV-a, Timișoara, 6-8 iunie 2019, pp 221-222, Ed. Artpress, ISSN 2344-1194.

Articole/studii publicate în volumele unor manifestări științifice internaționale recunoscute, din țară și din străinătate (cu ISSN sau ISBN)

1. Suciu N, **Suciu I**, Bacalbasa N, Toader O, Correlation between Human Papillomavirus and premature birth, 2 nd ISIDOG Congress, Vienna, 26-29 octombrie 2017.
2. Suciu N, **Suciu I**, Toader O, Dragan I, Impact of screening for preeclampsia on maternal morbidity and mortality. Low dose aspirin for prevention of preeclampsia, 11th Annual Meeting of the Egon and Ann Diczfalussy Foundation; 9th DKMT Conference of Obstetrics and Gynecologie Orăștie Romania 5-7 octombrie 2017.

3. Cretoiu D, Bacalbasa N, **Suciu I**, Suciu N, HPV infection in premature birth etio-pathogenesis, Simpozion Acad N Cajal 2017, Cercetari translationale în Virusologie, București, 2017.
4. Toader O, Bacalbașa N, **Suciu I**, Fetecau A, Suciu N, The cervix uteri infection with HPV: possible risk factor for pregnancy pathologies, Simpozion Acad N Cajal 2017, Cercetări translaționale în Virusologie, București, 2017.
5. Tigoianu L, Voichitoiu A, **Suciu I**, Suciu N, Infecția cu Chlamydia T și Neisseria Gonorrhoea- cauze ale infertilitatii de factor tubar, Zilele Institutului pentru Ocrotirea Mamei și Copilului “Prof Dr Alfred Rusescu” București, decembrie 2015.
6. **Suciu I**, Voichitoiu A, Magurean O, Tigoianu L, Suciu N, Managementul obstrucției tubare proximale-actualități, Zilele Institutului pentru Ocrotirea Mamei și Copilului “Prof Dr Alfred Rusescu” București, decembrie 2015.
7. Suciu N, **Suciu I**, Particularities of Gynecologic laparoscopy in paediatric and adolescent patients, ESGE 24th Annual Congress, Budapesta, 7-10 octombrie 2015.
8. Suciu N, **Suciu I**, Endometriosis - localisation and symptoms, ESGE 24th Annual Congress, Budapesta, 7-10 octombrie 2015.
9. Suciu N, Voichitoiu A, Costin A, **Suciu I**, The uterine arteries occlusion during laparoscopic myomectomy, The 11th AAGL International Congress on Minimally Invasive Surgery in conjunction with the 15th Annual Meeting of the Israeli Society of Gynecologic Endoscopy ISGE-IL, 16- 19 iunie 2015.
10. Suciu N, Voichitoiu A, Costin A, **Suciu I**, Hidrolaparoscopia transvaginala: elemente de actualitate, Al X-lea Congres Romano-German de Obstetrică Ginecologie sub egida FIGO, Nov 2014, Oradea, Romania.
11. Suciu N, **Suciu I**, Anatomia socială a fatului, “Zilele Francisc Rainer” Symposium, Nov 2014, Sibiu, Romania.
12. Suciu N, Oprescu DN, Robe F, Costin A, **Suciu I**, Valoarea Laparoscopiei in Urgențele Anexiale Din Sarcina, Al II-lea Congres National de Chirurgie Minim Invaziva in Ginecologie cu participare internaționala - Performanțe si perspective în endoscopia ginecologica - May 2014, Timișoara, Romania.