

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**EVALUAREA MARKERILOR DE DIAGNOSTIC
ȘI PROGNOSTIC ÎN ENDOMETRIOZĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BRĂȚILĂ ELVIRA**

**Student-doctorand:
BAUȘIC ALEXANDRA IRMA GABRIELA**

2024

Cuprins

Introducere	3
I. Partea generală.....	4
1. Considerații generale.....	4
1.2 Definiție și prevalență.....	4
1.3 Etiopatogenie.....	4
1.4 Tabloul clinic.....	5
2. Diagnosticul endometriozei.....	6
3. Sisteme de clasificare în endometrioză.....	6
3.1. Clasificare revizuită a endometriozei conform Societății Americane de Medicină Reproductivă (rASRM).....	6
3.2. Clasificarea #ENZIAN a endometriozei.....	7
3.3. Indexul de Fertilitate în Endometrioză (EFI).....	7
4. Noi perspective: Utilizarea microbiotei intestinale ca metodă de diagnostic și tratament în endometrioză	7
II. Contribuții personale.....	8
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	8
5. Metodologia generală a cercetării.....	9
6. Analiza sensibilității și specificității ecografiei transvaginale și examinării IRM în comparație cu aspectul intraoperator pentru diagnosticul endometriozei	12
6.1. Obiective.....	12
6.2. Pacienți și metode.....	12
6.3. Rezultate.....	13
6.4. Discuții.....	18
7. Analiza ratei de sarcini obținute în urma intervenției chirurgicale în funcție de vârsta pacientei, valoarea AMH și scorul EFI	21
7.1. Obiective.....	21
7.2. Pacienți și metode.....	21
7.3. Rezultate.....	22
7.4. Discuții.....	29
8. Analiza microbiotei intestinale a pacientelor cu endometrioză	31
8.1. Obiective.....	31
8.2. Pacienți și metode.....	31
8.3. Rezultate.....	32
8.4. Discuții.....	35
9. Concluzii finale și contribuții personale.....	36
Bibliografie selectivă.....	39
Lista lucrărilor publicate.....	43

Introducere

Endometrioza este definită ca prezența țesutului endometrial (glande și stromă) în afara cavității uterine, producând o reacție inflamatorie cronică. Această afecțiune se asociază cu infertilitate, simptomatologie dureroasă (dismenoree, dispareunie, durere la ovulație, disurie, dischezie) și afectarea calității vieții [1]. Cele mai des întâlnite localizări sunt: la nivelul ovarelor, în regiunea peritoneală, la nivelul ligamentelor uterine (rotunde, utero-sacrate), cicatricilor de cezariană sau de epiziotomie [2].

Obiectivele acestui studiu reunesc pe de o parte formarea unei imagini de ansamblu asupra diagnosticului și tratamentului endometriozei, această boală fiind un subiect de actualitate, de mare interes științific. În aceasta lucrare de doctorat se vor discuta factorii implicați în patogenia endometriozei, se va propune stabilirea unui protocol de diagnostic non-invaziv preoperator în funcție de simptomele și localizarea leziunilor de endometrioză, urmărind când sunt suficiente examenul clinic și ecografia transvaginală și când este necesară examinarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) în diagnosticul endometriozei profunde, toate aceste aspecte fiind discutate în studiul I (capitolul 6).

Studiul II (capitolul 7) se concentrează asupra ratei de succes a reproducerii după intervenția chirurgicală pentru endometrioză, care joacă un rol semnificativ în managementul simptomelor, îmbunătățind calitatea vieții și, în unele cazuri, având un impact pozitiv asupra fertilității. Cu toate acestea, succesul în obținerea unei sarcini după intervenție poate varia în funcție de mai mulți factori: vârsta pacientei, dorința de a obține o sarcină, valoarea hormonului anti-Mullerian (AMH), scorul EFI (indexul de fertilitate în endometrioză (EFI), stadiul endometriozei și localizarea leziunilor.

Inovația cercetărilor științifice continue explorează noi conexiuni și metode de diagnostic non-invaziv pentru depistarea endometriozei. Lucrarea actuală se concentrează în studiul III (capitolul 8) asupra legăturii dintre microbiota intestinală și endometrioză, evaluând interacțiunea dintre microbiotă și inflamația asociată endometriozei în cadrul unei disbioze intestinale. Această relație bidirecțională este un subiect promițător de cercetare, combinând analiza impactului microbiomului asupra inflamației asociate endometriozei, influența asupra sistemului imunitar și modificări în metabolismul hormonal. Efectuând teste de depistare a componentelor microbiotei intestinale sub formă de screening pentru pacientele suspectate de endometrioză, se poate alcătui un plan de tratament individualizat ce poate îmbunătăți prognosticul acestor paciente și calitatea vieții.

I.PARTEA GENERALĂ

1. Considerații generale

1.2. Definiție și prevalență

Endometrioza se caracterizează prin existența țesutului glandular și stromei endometriale în exteriorul cavității uterine (ovare, regiunea peritoneală, fundul de sac Douglas, cicatricii post-operatorii), inducând o reacție inflamatorie cronică [2]. Această patologie se asociază cu infertilitate și simptomatologie dureroasă: dismenoree, dispareunie, durere la ovulație, disurie, dischezie și dureri intestinale [2]. Endometrioza afectează 10% din populația femeilor aflate la vârstă reproductivă și 25-35% din populația femeilor ce se confruntă cu infertilitatea [2].

Endometrioza profund infiltrativă (deep infiltrating endometriosis -DIE) este definită ca fiind prezența de implante endometrioze care infiltrază organele pelvine la o adâncime de 5 mm sau mai mult față de suprafața peritoneului [2,3]. Ligamentele uterosacrate (LUS), fundul de sac Douglas și intestinul sunt cele mai frecvente localizări ale DIE, care apar în principal sub joncțiunea rectosigmoidiană [4,5,6].

1.3. Etiopatogenie

1.3.1. Teoriile de apariție a endometriozei

Prima și cea mai cunoscută teorie este teoria lui Sampson, a menstruației retrograde (1921), aceasta prezentând mecanismul de apariție a bolii ca fiind o consecință a fluxului menstrual retrograd, prin trompele uterine [7]. Se realizează astfel diseminarea țesutului endometrial în cavitatea peritoneală, în timpul menstruației [7].

Apariția endometriozei la paciente tinere, înainte de menarhă, contrazice teoria fluxului retrograd. Alte teorii au fost propuse pentru etiopatogenia endometriozei, dintre care cele mai importante sunt: teoria resturilor embrionare Mulleriene, teoria inducției (dezvoltarea endometriozei pe baza celulelor primordiale de origine mezotelială celomică, sub acțiunea unor factori interni, biologici sau hormonal) [8].

1.3.2. Statusul inflamator cronic

Celulele endometriale ajunse la nivelul peritoneului superficial proliferază și se dezvoltă în lichidul peritoneal, care este un micromediu specializat ce conține estrogeni, progestative, citokine, factori de creștere, hormoni de creștere și factori angiogenici [9]. Prin urmare, leziunile de endometrioză ar trebui să fie distincte din punct de vedere histologic și defazate față de endometru. S-a observat însă ca leziunile de endometrioză proliferază activ chiar și într-un mediu cu concentrații relativ mari de progesteron, demonstrând rezistența la progesteron a acestora [9,10].

1.3.3. Metabolismul estrogenic

Endometrioza este o patologie estrogen-dependentă [11]. Receptorii de estrogen și progesteron au fost identificați în țesutul endometrioic, nivelurile lor fiind semnificativ modificate comparativ cu endometrul normal [11]. Estrogenul secretat în implanturile endometriale nu răspunde ciclic la variațiile hormonale [11]. Țesutul endometrioic are niveluri semnificativ mai mari de receptori de estrogen și receptori de progesteron decât endometrul normal [12]. Expresia crescută de receptori de estrogen α și β la nivelul celulelor stromale endometrioice conduce la legarea precursorilor receptorilor de progesteron de către receptorii de estrogen β , conducând astfel la niveluri scăzute ale receptorilor de progesteron [12].

1.4. Tabloul clinic

Tabloul clinic în endometrioză este foarte heterogen. Cel mai întâlnit simptom în endometrioză este durerea pelvină cronică, corelată sau nu cu ciclul menstrual [6]. Aceasta se poate manifesta sub formă de dismenoree (durere în timpul menstruației), dispareunie (durere în timpul actului sexual), disurie (durere la urinat). Dismenoreea din endometrioză se poate evalua folosind scala analog vizuală (visual analog scale- VAS), reprezentând evaluarea personală a pacientelor a amplitudinii durerii pe care acestea o resimt. Pacientelor li se indică cuantificarea durerii furnizând o evaluare generală simplă, de obicei de la 0 la 5 sau de la 0 la 10, 0 reprezentând nicio durere și 5 sau 10 reprezentând cea mai mare durere resimțită [13].

Infertilitatea asociată endometriozei este în relație cu vârsta pacientei (fertilitatea scade de la 35 ani), rezerva ovariană (valoarea AMH), severitatea semnelor clinice, stadiul endometriozei și extensia în profunzime, numărul de intervenții chirurgicale anterioare [14].

2. Diagnosticul endometriozei

Delimitarea cât mai exactă a extinderii implanturilor endometriozei, precum și poziția lor exactă constituie un criteriu important pentru alegerea indicației chirurgicale și stabilirea conduitei terapeutice. Modalitățile cele mai des folosite în diagnosticul endometriozei sunt [12]: examenul clinic, ecografia transvaginală, examenul IRM, laparoscopia diagnostică, examenul CT (computer tomograf).

Diagnosticul preoperator stabilit corect poate avea un impact decisiv asupra evoluției pacientei, realizând un bilanț preoperator cât mai complet, astfel încât intervenția chirurgicală să fie curativă, să excizeze toate leziunile și să prevină astfel o reintervenție ulterioară [15].

Ecografia transvaginală (ETV) este cea mai des utilizată modalitate de diagnostic a endometriozei pelvine, fiind utilă în distingerea între leziunile endometriozei, endometrioamele ovariene și alte cauze ale sindromului algic pelvin [7]. Ecografia transvaginală este utilă pentru examinarea uterului și anexelor sale, compartimentelor anterioare și posterioare, precum și pentru evaluarea altor factori (sensibilitatea și mobilitatea anumitor structuri) [7].

Examenul IRM este important în identificarea nodulilor endometrioziți de dimensiuni scăzute și în evaluarea pacienților cu endometrioză infiltrativă, având o acuratețe superioară în diagnosticarea și stabilirea limitelor extensiei bolii [8]. Diagnosticul endometriozei cu ajutorul IRM cu protocol de endometrioză se bazează pe detectarea semnalului și atipiilor morfologice în compartimentele anterioare și posterioare pelvine, precum și pe prezența aderențelor [8].

3. Sisteme de clasificare în endometrioză

3.1. Clasificare revizuită a endometriozei conform Societății Americane de Medicină Reproductivă

În 1979, Societatea Americană de Medicină Reproductivă a formulat primul sistem de clasificare a endometriozei, revizuit în 1985 și în 1997 [16]. După sistemul de clasificare revizuit al Societății Americane de Medicină Reproductivă (rASRM), endometrioza este clasificată în patru stadii : endometrioză minimă, ușoară, moderată și severă [16].

3.2. Clasificarea #ENZIAN a endometriozei

Clasificarea #Enzian se bazează pe clasificarea inițială Enzian [17]. Scorul Enzian clasifică leziunile de endometrioză identificate intraoperator la nivelul unor compartimente specifice: A-vagin, spațiul rectovaginal (RVS); B-ligamente uterosacrate (LUS) / ligamente cardinale/perete lateral pelvin și C – rect și F (locații îndepărtate), cum ar fi vezica urinară (FB), ureterele (FU) și alte leziuni extragenitale (FO) [17]. Clasificarea #ENZIAN adaugă suplimentar leziunile peritoneale (P), ovariene (O), alte localizări intestinale (colon sigmoid, intestin subțire; FI), precum și aderențele pelvine, care implică complexul tubo-ovarian (T) și, opțional, permeabilitate tubară [17].

3.3. Indexul de Fertilitate în Endometrioză (EFI)

Sistemul EFI dezvoltat în 2010 de către Adamson și Pasta reflectă factori anamnestici, cum ar fi vârsta, durata infertilității și sarcinile anterioare [18]. Scorul EFI este calculat prin însumarea scorurilor anamnestice și chirurgicale și variază de la 0 la 10 puncte, 10 indicând cel mai bun prognostic și 0 cel mai rău prognostic. Sistemul EFI are un avantaj clar în prezicerea rezultatului sarcinii și reflectă rata sarcinii mai bine decât o face clasificarea rASRM [18].

4. Noi perspective: Utilizarea microbiotei intestinale ca metoda de diagnostic și tratament în endometrioză

Microbiota are un rol asupra reglării imunității și apariției numeroaselor patologii inflamatorii [19,20]. Microbiota intestinală previne translocarea bacteriană, care poate duce la inflamație sistemică de grad scăzut și poate compromite integritatea barierei epiteliale gastrointestinale, precum și homeostazia imunologică [19,20]. Disbioza intestinală, vaginală și uterină a pacientelor cu endometrioză are un rol în modularea răspunsului imun, în alterările metabolismului estrogenic și în potențarea bolii [21].

Relatia dintre endometrioză și microbiota este bidirecțională. În momentul în care este prezentă disbioza intestinală, funcția imunologică este inhibată, crește permeabilitatea barierei intestinale și scade protecția împotriva agenților patogeni [21,22]. Microbiota contribuie la dezvoltarea endometriozei prin promovarea unui mediu inflamator și hiperestrogenic de lungă durată [23].

II. Contribuții personale

II.1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Scopul general al tezei de doctorat este de a analiza metodele imagistice de diagnosticare utilizate pentru pacientele cu endometrioză și de a evalua impactul acestor metode asupra managementului și prognosticului pacientelor, inclusiv asupra fertilității.

Obiectivele studiilor cuprinse în teza de doctorat sunt reprezentate de:

1. Sintetizarea informațiilor actuale despre endometrioză prin evaluarea literaturii de specialitate în legătură cu etiologia, patogeneza, manifestările clinic, metodele de diagnostic și tratamentul acestei boli
2. Examinarea diferitelor tehnici de diagnostic în endometrioză: ecografia transvaginală și IRM și determinarea sensibilității și specificității acestor metode prin compararea rezultatelor imagistice cu diagnosticul intraoperator - considerat standardul de referință
3. Compararea sensibilității, specificității și acurateței metodelor imagistice incluse în studiu pentru a identifica cele mai eficiente instrumente pentru diagnosticul endometriozei și pentru cartografierea leziunilor endometrioze profunde infiltrative (DIE) localizate la nivelul pelvisului
4. Alegerea metodei ideale de diagnostic preoperator dintre ecografia transvaginală sau IRM în funcție de localizarea leziunilor și a caracteristicilor pacientelor
5. Investigarea efectelor endometriozei asupra prognosticului fertil și calității vieții, precum și corelarea valorilor AMH și scorului EFI cu rata de sarcini obținute în urma intervenției chirurgicale
6. Evaluarea tratamentelor actuale și a cercetărilor în curs de desfășurare privind terapiile inovatoare și promițătoare pentru gestionarea endometriozei – propunem determinarea microbiomului intestinal al pacientelor incluse în studiu și identificarea unei corelații între componentele acestuia și dezvoltarea endometriozei
7. Propunerea unor recomandări specifice pentru optimizarea procesului de diagnostic a endometriozei și îmbunătățirea prognosticului, inclusiv identificarea posibilităților limitări și sugestii pentru viitoare cercetări

În cadrul cercetării doctorale am efectuat două studii retrospective, observaționale, care s-au desfășurat în perioada iunie 2018-mai 2021, în cadrul a două centre medicale de specialitate (Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu” București și Spitalul Monza București) și un al treilea studiu retrospectiv, observațional, desfășurat în perioada februarie 2021- mai 2023 în cadrul centrului Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu” București.

Atât metodologia de cercetare, cât și consimțământul informat al pacientelor incluse în studiile din cadrul cercetării doctorale, au fost aprobate de către Comisiile de Etică ale celor două centre medicale de specialitate mai sus menționate.

Cele trei studii formulate în cadrul cercetării doctorale sunt:

1. Analiza sensibilității și specificității ecografiei transvaginale și examinării IRM în comparație cu aspectul intraoperator pentru diagnosticul endometriozei
2. Analiza ratei de sarcini obținute în urma intervenției chirurgicale în funcție de vârsta pacientei, valoarea hormonului anti-Mullerian (AMH) și scorul EFI
3. Analiza microbiotei intestinale a pacientelor cu endometrioză

II.2. Metodologia generală a cercetării

Am realizat trei studii observaționale retrospective în care au fost analizate dosarele medicale ale pacientelor diagnosticate cu endometrioză. Am luat în considerare o perioadă extinsă pentru a asigura o colectare adecvată a datelor relevante și pentru a evalua prognosticul pe termen lung.

Pentru îndeplinirea scopurilor propuse de teza doctorală, au fost colectate date despre caracteristicile socio-demografice ale pacientelor incluse în studii, precum vârsta, anul includerii în studiu, departamentul în care s-a desfășurat monitorizarea și conduita terapeutică a pacientei, informații despre examinarea clinică a pacientei, valoarea preoperatorie a hormonului anti-Mullerian (AMH), investigațiile imagistice efectuate, intervenția chirurgicală efectuată, aspectul intraoperator, stadializarea endometriozei, rezultatele examenelor histopatologice și complicațiile postoperatorii survenite, precum și prezența sau absența infertilității și dorința pacientei de a concepe postoperator și rata de reușită.

Selecția pacienților a respectat criteriile de includere și excludere stabilite de la începutul studiilor. Criteriile de includere a pacienților în cele 3 studii doctorale au fost:

- tablou clinic sugestiv pentru endometrioză (prezența chisturilor sau leziunilor de endometrioză la nivel vaginal, ligamente utero-sacrate, parametre, noduli rectali)
- examinare ecografică pelvină/IRM înalt sugestivă pentru endometrioză; consimțământ informat semnat pentru examinarea imagistică ecografică pelvină/IRM la includerea pacienților în studiu;
- consimțământ informat semnat pentru conduita terapeutică chirurgicală a endometriozei, pentru prelevarea de probe histopatologice intraoperatorii la includerea pacienților în studii.

Criterii de excludere a pacienților în cele 3 studii doctorale au fost:

- dorința pacientei manifestată în orice etapă a cercetării;
- neacordarea consimțământului informat semnat pentru examinarea imagistică ecografică pelvină/RMN;
- neacordarea consimțământului informat semnat pentru conduita terapeutică chirurgicală a endometriozei;
- absența diagnosticului de endometrioză.

Pentru a respecta principiile etice, studiul a fost realizat în conformitate cu ghidurile relevante privind cercetarea medicală și a obținut aprobarea comitetului de etică al instituției de bază, Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu” București. Toate pacientele au oferit consimțământ informat semnat pentru examinările imagistice și conduita terapeutică chirurgicală a endometriozei.

Au fost selectate 256 de paciente cu endometrioză pentru studiul I, 250 din toate cele 256 de paciente cu endometrioză pentru studiul II și 9 paciente cu endometrioză pentru studiul III al tezei doctorale.

Datele colectate au fost analizate utilizând metode statistice adecvate pentru a identifica tendințe, corelații și asocierea între metodele de diagnostic și rezultatele intraoperatorii. Analiza statistică a fost efectuată folosind SAS 9.4 și Microsoft Office Excel 16.4 2023. Rezultatele statistice au fost interpretate la nivelul de semnificație $\alpha=0,05$, în afara cazurilor în care se specifică altă valoare.

Statisticile descriptive pentru variabilele cantitative au fost exprimate sub formă de medii cu deviații standard, valori minime, mediane și maxime, intervale interpercentile și intervale de confidență. Ipotezele statistice pentru variabilele cantitative au fost examinate folosind testul t. Distribuția normală a variabilelor cantitative a fost examinată folosind testul Shapiro-Wilk și/sau testul Smirnov-Kolmogorov.

Statisticile descriptive pentru variabilele categorice au fost exprimate sub formă de frecvențe și procente. Asocierile între variabilele categorice au fost testate folosind Chi-square test, Chi-square exact test și Fisher's Exact test. Independența și nivelul de acuratețe/concordanța/acord al clasificărilor pentru variabile categorice au fost examinate folosind Cohen's Kappa Coefficient și McNemar's test. Modele de regresie liniară au fost folosite pentru examinarea relațiilor dintre variabile cantitative.

6. Studiul I: Analiza sensibilității și specificității ecografiei transvaginale și examinării IRM în comparație cu aspectul intraoperator pentru diagnosticul endometriozei

6.1. Obiective

Obiectiv principal

Compararea sensibilității și specificității ecografiei transvaginale și examinării IRM în detectarea prezenței endometriozei în comparație cu diagnosticul intraoperator (considerat standardul de referință). Scopul este de a evalua acuratețea acestor metode imagistice în diagnosticul corect al endometriozei.

Obiective secundare

1. Descrierea acurateții metodelor imagistice incluse în studiu pentru cartografierea leziunilor endometrioze profunde infiltrative (DIE) localizate la nivelul pelvisului pentru a identifica care dintre cele două metode imagistice oferă rezultate mai apropiate de realitate.
2. Alegerea metodei ideale de diagnostic preoperator dintre ecografia transvaginală sau IRM în funcție de localizarea leziunilor și a individualității pacientelor.
3. Identificarea și analiza posibilelor erori sau dificultăți asociate cu utilizarea ecografiei transvaginale și a examinării IRM în diagnosticul endometriozei, cu accent pe factori care pot influența rezultatele fals-pozitive sau fals-negative.
4. Formularea unor recomandări pentru practica clinică bazate pe rezultatele studiului, cu scopul de a ghida medicii în utilizarea corectă și eficientă a ecografiei transvaginale și a examinării IRM în diagnosticul endometriozei.

6.2. Pacienți și metode

Studiul de față este un studiu retrospectiv, observational, care a inclus un număr total de 256 de paciente cu endometrioză conform criteriilor de includere și excludere prezentate la capitolul 5.

Toate pacientele înrolate în studiu au fost examinate cu ajutorul ETV și 177 din ele au fost examinate și cu ajutorul unui sistem de rezonanță magnetică nucleară de 3.0 Tesla și au fost supuse tratamentului chirurgical al endometriozei, diagnosticul final de endometrioză fiind stabilit de examenul histopatologic.

177 de paciente din 256 au efectuat examen IRM, motivele pentru care nu au efectuat toate IRM fiind următoarele: costului ridicat al acestei investigații și limitarea financiară a anumitor paciente, această investigație nefiind decontată de serviciile oferite de casa de asigurări; motive personale (claustrofobie, anxietate, obezitate, lipsă de timp, localizare geografică), lipsa necesității efectuării unui examen IRM datorită stabilirea diagnosticului clar de endometrioză prin ETV.

Statisticile descriptive pentru variabilele categorice au fost exprimate sub formă de frecvențe și procente. Asocierile între variabilele categorice au fost testate folosind Chi-square test, Chi-square exact test și Fisher's Exact test. Independența și nivelul de acuratețe/concordanța/acord al clasificărilor pentru variabile categorice au fost examinate folosind Cohen's Kappa Coefficient și McNemar's test.

Rezultatele sunt exprimate ca medie, deviație standard sau procente. Diagnosticul definitiv al endometriozei a fost făcut pe baza constatărilor intraoperatorii și a examenului histopatologic. Rezultatele obținute în urma examinărilor imagistice preoperatorii au fost comparate cu rezultatele intraoperatorii (criteriu standard de diagnostic). Fiecare modalitate a fost evaluată în funcție de sensibilitate, specificitate și acuratețe diagnostică.

6.3.Rezultate

6.3.1.Characteristici socio-demografice și clinice al lotului

Vârsta medie a pacientelor a fost de 33.94 ani cu o mediană de 34 ani. Repartiția pe categorii de vârstă a fost relativ echilibrată – acestea urmează o distribuție normală, conform Shapiro Wilk test, $p = 0,336$.

Simptomatologia pacientelor a constat în dismenoree (100%, pe diverse valori ale VAS), dispareunie (71.09%) și tulburări gastro-intestinale (50,78%).

Dismenoreea relatată de pacientele cu endometrioză aflate în studiu a fost evaluată anamnestic folosind scala analog vizuală (VAS). Cele mai multe paciente au relatat dismenoree VAS=9 (37,11%), în timp ce doar 0,78% au relatat cea mai mica valoare inclusă în studiul nostru, VAS=5. Nicio pacientă nu a relatat valori sub VAS=5 sau valoarea VAS=6.

6.3.2. Analiza sensibilității și specificității ecografiei transvaginale în comparație cu aspectul intraoperator în diagnosticul endometriozei

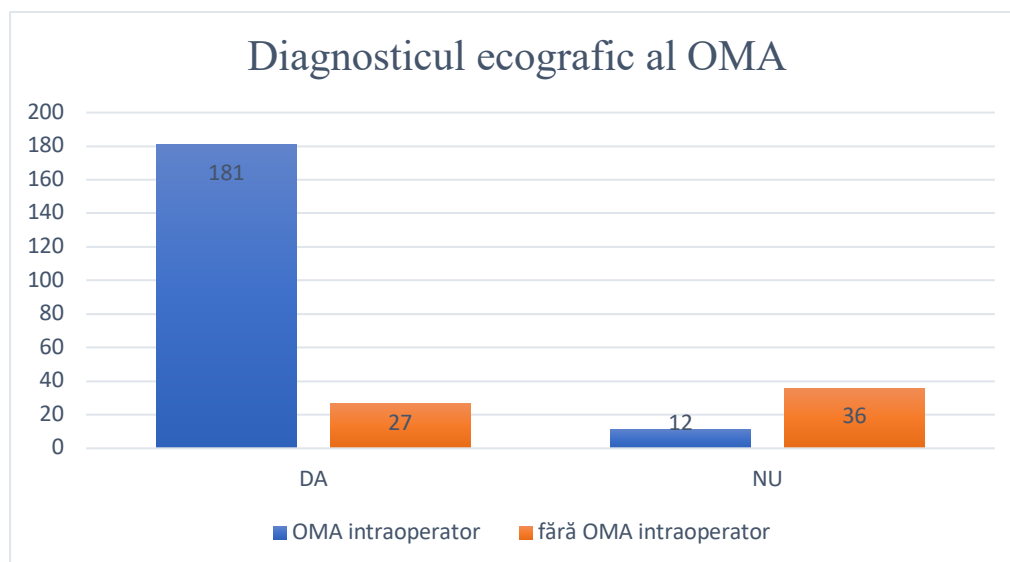


Fig. 6.1. Compararea diagnosticului ecografic al chisturilor endometrioizice cu diagnosticul intraoperator

Datele din Figura 6.1. reprezintă compararea diagnosticului ecografic al chisturilor endometrioizice cu diagnosticul intraoperator. Asocierea observată este semnificativă statistic conform testelor statistice Chi-square $\chi^2(df = 1) = 80,85, p < 0,001$ și Fisher's exact test $p < 0,001$, astfel că în acest grup diagnosticul ecografic este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru endometrioamele pelvine. (Specificitatea = 57,14%; Sensibilitatea = 93,78%, Acuratețe diagnostică (semnificativă) = 84,47%). Cohen $\kappa = 0,55, p < 0,001$.

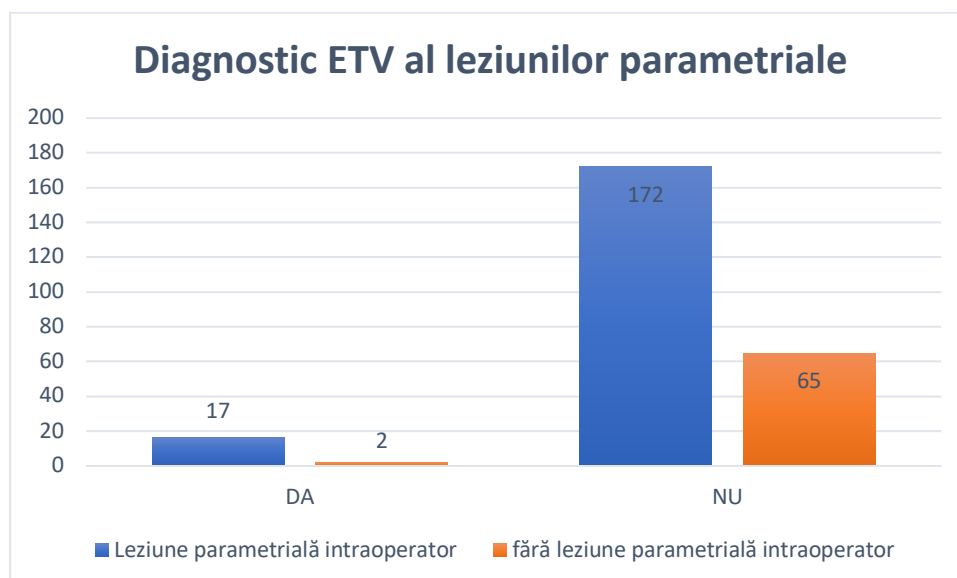


Fig. 6.2. Compararea diagnosticului ecografic al leziunilor parametriale cu diagnosticul intraoperator

Datele din Fig.6.2. reprezintă compararea diagnosticului ecografic al leziunilor de endometrioză localizate la nivel parametrial cu diagnosticul intraoperator. Asocierea observată este nu semnificativă statistic conform testelor statistice exact Chi-square $\chi^2(df = 1) = 2,60, p = 0,172$ și Fisher's exact test $p=0,172$, astfel că în acest grup diagnosticul ecografic nu este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru leziunile parametriale de endometrioză. (Specificitatea = 97%; Sensibilitatea =9%, Acuratețe diagnostică (nesemnificativă) = 32%). Cohen $\kappa=0,03, p =0,172$.

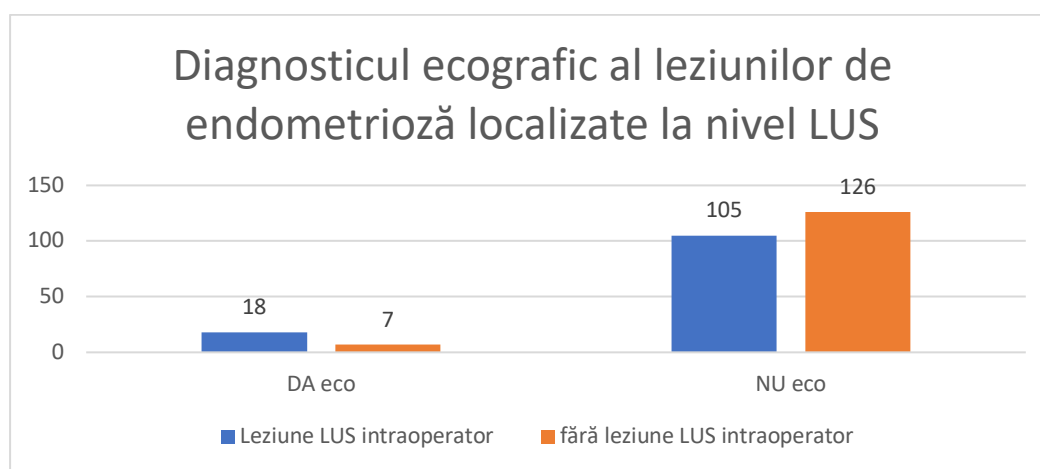


Fig. 6.3. Compararea diagnosticului ecografic al leziunilor de ligamente uterosacrate cu diagnosticul intraoperator

Datele din Figura 6.3. reprezintă compararea diagnosticului ecografic al leziunilor de endometrioză localizate la nivelul ligamentelor uterosacrate cu diagnosticul intraoperator. Asocierea observată este semnificativă statistic conform testelor statistice Chi-square $\chi^2(df = 1) = 6,37, p = 0,012$ și Fisher's exact test, $p=0,019$, astfel că în acest grup diagnosticul ecografic este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru leziunile ligamentelor uterosacrate. (Specificitatea = 94,74%; Sensibilitatea =14,63%, Acuratețe diagnostică (nesemnificativă) = 55%). Cohen $\kappa=0,09, p =0,019$.

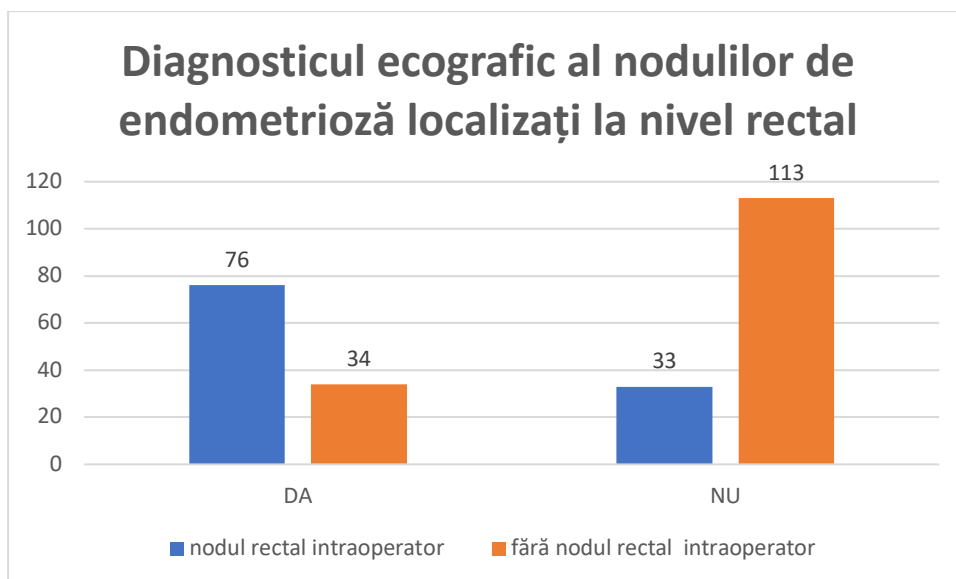


Fig. 6.4. Compararea diagnosticului ecografic al nodurilor de endometrioză rectali cu diagnosticul intraoperator

Datele din Figura 6.4. reprezintă compararea diagnosticului ecografic al nodurilor de endometrioză localizați la nivel rectal cu diagnosticul intraoperator. Asocierea observată este semnificativă statistic conform testelor statistice Chi-square $\chi^2(df = 1) = 55,45, p < 0,001$ și Fisher's exact test, $p < 0,001$, astfel că în acest grup diagnosticul ecografic este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru noduli endometrozici rectali. (Specificitatea = 76,87%; Sensibilitatea = 69,72%, Acuratețe diagnostică (semnificativă) = 73,82%). Cohen $\kappa = 0,46, p < 0,001$.

6.3.3 Analiza sensibilității și specificității IRM în comparație cu aspectul intraoperator în diagnosticul endometriozei

Pentru a determina sensibilitatea, specificitatea și acuratețea IRM de a diagnostica corect leziunile de endometrioză raportate la existența acestora intraoperator, am ales un subgrup de 177 de paciente care au efectuat procedura IRM cu protocol de endometrioză - opacificarea vaginală și rectală cu gel ecografic, ce permite o mai bună vizualizare a anatomiei pelvine și a implantelor de endometrioză. Criteriile de excludere pentru alcătuirea subgrupului de 177 de paciente din cele 256 care au efectuat investigația IRM: costul ridicat al acestei investigații și limitări de ordin socio-economic, această investigație nefiind decontată de serviciile oferite de casa de asigurări; motive personale (claustrofobie, anxietate, obezitate,

localizare geografică), lipsa necesității efectuării unui examen IRM datorită stabilirea diagnosticului clar de endometrioză prin ETV.

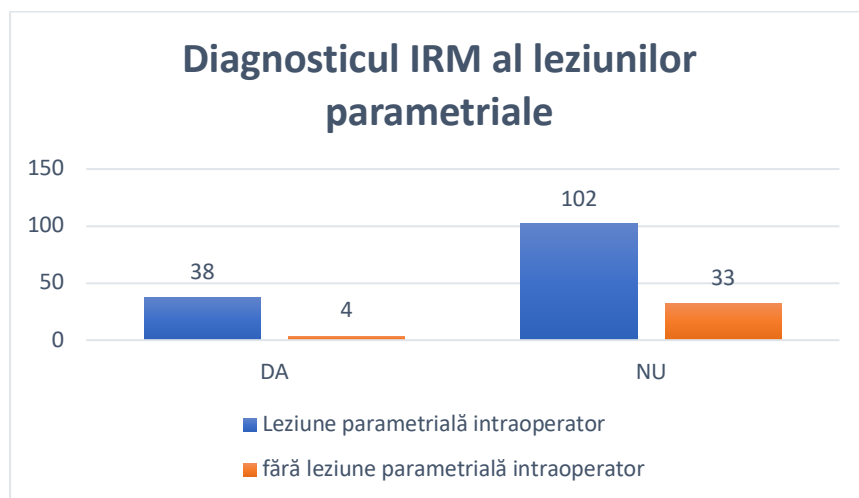


Fig. 6.5. Compararea diagnosticului IRM al leziunilor parametricale cu diagnosticul intraoperator

Datele din Figura 6.5. reprezintă compararea diagnosticului IRM al leziunilor de endometrioză localizate la nivel parametrial cu diagnosticul intraoperator. Asocierea observată este semnificativă statistic $\chi^2(df = 1) = 4,31, p=0,049$, conform testului statistic exact Chi-square, și Fisher's exact test, $p = 0,049$, astfel că în acest subgrup diagnosticul IRM este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru leziunile parametricale de endometrioză. (Specificitatea = 89,19%; Sensibilitatea = 27,14%, Acuratețe diagnostică (ne semnificativă) = 40,11%), Cohen $\kappa=0,08, p = 0,049$.

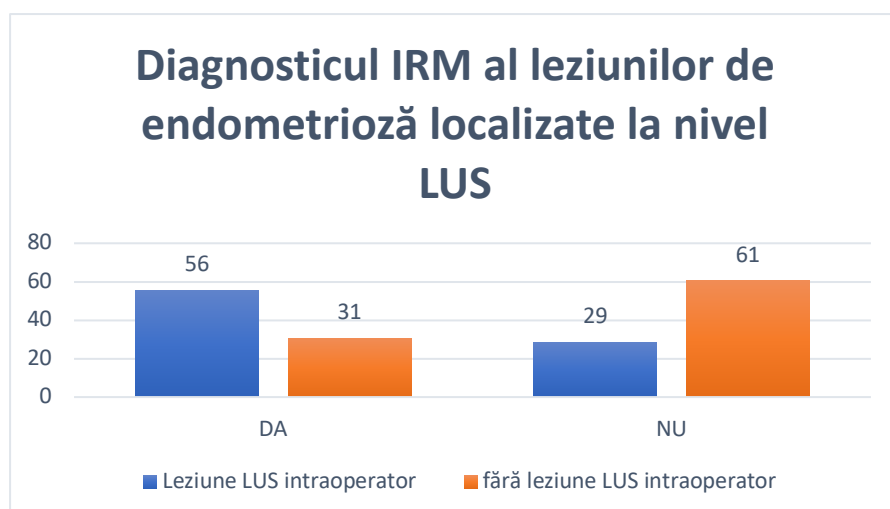


Fig. 6.6. Compararea diagnosticului IRM al leziunilor LUS cu diagnosticul intraoperator

Datele din Figura 6.6. reprezintă compararea diagnosticului IRM al leziunilor de endometrioză localizate la nivel LUS cu diagnosticul intraoperator. Asocierea observată este semnificativă statistic conform testelor statistice Chi-square $\chi^2(df = 1) = 18,31, p < 0,001$ și Fisher's exact test, $p < 0,001$, astfel că în acest subgrup diagnosticul IRM este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru leziunile LUS de endometrioză. (Specificitatea = 66,30%; Sensibilitatea = 65,88%, Acuratețe diagnostică (semnificativă) = 66,1%). Cohen $\kappa = 0,32, p < 0,001$. Figura 6.17. exemplifică aspectul IRM al nodulilor LUS.

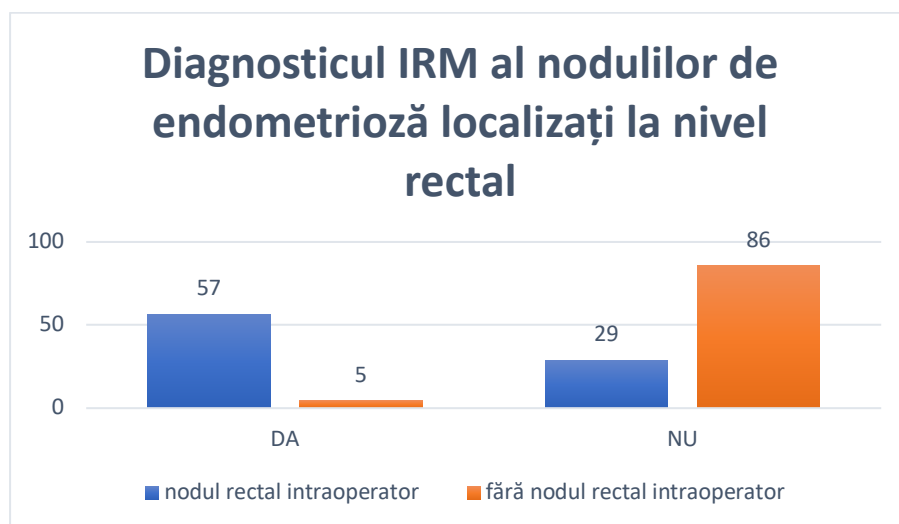


Fig. 6.7. Compararea diagnosticului IRM al nodulilor rectali cu diagnosticul intraoperator

Datele din Figura 6.7. reprezintă compararea diagnosticului IRM al nodulilor de endometrioză localizate la nivel rectal cu diagnosticul intraoperator. Asocierea observată este semnificativă statistic conform testelor statistice Chi-square $\chi^2(df = 1) = 71,78, p < 0,001$ și Fisher's exact test, $p < 0,001$, astfel că în acest subgrup diagnosticul IRM este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru nodulii rectali de endometrioză. (Specificitatea = 94,51 %; Sensibilitatea = 66,28%, Acuratețe diagnostică (semnificativă) = 80,79%). Prin aplicarea testului Cohen, ce măsoară fiabilitatea și agrearea dintre cele 2 diagnostice – IRM și intraoperator, am obținut valoarea $\kappa = 0,61, p < 0,001$.

6.4. Discuții

Eficacitatea diagnostică a două tehnici non-invazive pentru DIE a fost examinată în studiul curent: ETV și IRM. Chiar dacă laparoscopia și examenul histopatologic au fost considerate standardul de aur pentru diagnosticarea DIE, acestea sunt invazive și necesită pregătire preoperatorie [15]. Atât ETV, cât și IRM sunt tehnici noninvazive, practice și

accesibile. Prognosticul, calitatea vieții și funcția de reproducere pot fi toate prezise cu o oarecare acuratețe printr-un diagnostic DIE timpuriu [24].

Studiile de specialitate au relatat valori similare ale sensibilității și specificității celor două tehnici imagistice în diagnosticul endometrioamelor, respectiv o sensibilitate de 70.86–96% pentru TVS și 63.5–92.6% pentru IRM și o specificitate de 71–96% pentru TVS și 71–93.9% pentru IRM [25-28]. Studiul nostru a raportat o sensibilitate de 93,78% și o specificitate de 57,14%, cu o acuratețe diagnostică de 84,47%. În ceea ce privește diagnosticul imagistic al chisturilor endometrioze ovariene, considerăm ecografia transvaginală cea mai potrivită metodă de diagnostic, fiind accesibilă și fiabilă, aspectul ecografic specific al endometrioamelor fiind suficient pentru diagnostic.

Pentru leziunile endometrioze parametriale, studiile de specialitate raportează o specificitate de 98.6% ,sensibilitate de 83.3% și o acuratețe înaltă de 96.4% pentru diagnosticul IRM [29]. Și studiul nostru demonstrează o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între diagnosticul IRM și aspectul intraoperator pentru leziunile endometrioze parametriale, cu o acuratețe diagnostică de 40,11%, o sensibilitate de 27,14% și o specificitate de 89,19%. În cazul diagnosticului ecografic al leziunilor parametriale, în urma studiului nostru, acesta nu este concordant cu diagnosticul intraoperator pentru leziunile parametriale de endometrioza, obținând o specificitate de 97%, o sensibilitate de 9% și o acuratețe diagnostică nesemnificativă de 32%.

Referitor la leziunile endometrioze ale ligamentelor uterosacrate, literatura de specialitate raportează o sensibilitate mai mare a examenului IRM față de diagnosticul ETV: 63.5–95.6% pentru IRM față de 55.6–78.3% pentru ETV. Specificitatea celor două tehnici sunt similare , 66.7–98% pentru ETV și 60–93.9% pentru IRM [25-28]. Studiul nostru a raportat o sensibilitate de 14,63% și o specificitate de 94,74%, respectiv o acuratețe diagnostică de 55% pentru diagnosticul ETV al leziunilor endometrioze ale ligamentelor uterosacrate, date relativ similare cu cele găsite în literatura de specialitate. În ceea ce privește diagnosticul IRM, studiul nostru a raportat o sensibilitate de 65,88% și o specificitate de 66,30%, respectiv o acuratețe diagnostică de 66,1%. Sensibilitatea obținută prin studiul nostru este semnificativ mai mare în ceea ce privește examenul IRM față de examenul ETV, ceea ce sugerează necesitatea unui examen IRM atunci când se ridică suspiciunea de endometrioza profund infiltrativă.

În ceea ce privește leziunile endometrioizice intestinale recto-sigmoidiene, conform datelor din literatura de specialitate, diagnosticul IRM prezintă o sensibilitate de 76.9–94% și o specificitate de 50–96.6% [25-28]. Studiul nostru relatează o sensibilitate de 66,28% ,o specificitate de 94,51% și o acuratețe diagnostică semnificativă de 80,79%, ce demonstrează concordanța diagnosticului IRM al nodulilor rectali cu diagnosticul intraoperator. În ceea ce privește nodulii sigmoidieni, studiul nostru nostru relatează o sensibilitate de 58,33% ,o specificitate de 96,73% și o acuratețe diagnostică semnificativă de 93,22%, demonstrând asocierea semnificativ statistică între diagnosticul IRM și diagnosticul intraoperator.

În ceea ce privește diagnosticul ecografic, prin studiul nostru am identificat ecografic prezența nodulilor rectosigmoidieni cu o specificitate de 76,87%, sensibilitate de 69,72% și o acuratețe diagnostică semnificativă de 73,82%, existând o asociere semnificativ statistică între diagnosticul ecografic și cel intraoperator. O limitare a ecografiei în diagnosticarea endometriozei rectale poate fi reprezentată de faptul că nodulii sigmoidieni pot fi diagnosticați greșit ca fiind noduli rectali.

7. Studiul II: Analiza ratei de sarcini obținute în urma intervenției chirurgicale în funcție de vârsta pacientei, valoarea AMH și scorul EFI

7.1. Obiective

Obiectiv principal

Analiza prognosticului de obținere a sarcinilor după intervenția chirurgicală pentru endometrioză, utilizând vârsta pacientei, valoarea AMH preoperator, scorul EFI și tipul de intervenție chirurgicală la nivel ovarian

Obiective secundare

1. Determinarea existenței unei asocieri între valorilor AMH și rata de obținere a unei sarcini în urma intervenției chirurgicale pentru endometrioză, în mod spontan sau prin tehnici de reproducere asistată.
2. Studiarea unor asocieri între scorul EFI și rata de sarcini obținute în urma intervenției chirurgicale pentru endometrioză, în mod spontan sau prin tehnici de reproducere asistată, cu deciderea momentului optim de trimitere a pacientelor către un departament de reproducere umană asistată
3. Studiarea unor asocieri între scorul EFI și valoarea AMH și influența asupra viitoarelor sarcini

7.2. Pacienți și Metode

Studiul de față este un studiu retrospectiv, observational, care a inclus un număr total de 250 de paciente din lotul inițial de 256 de paciente din studiul I, diagnosticate cu endometrioză conform criteriilor de includere și excludere prezentate la capitolul 5. Excluderea a 6 paciente din lotul inițial a fost realizată pe criteriul scorului de fertilitate EFI, cele 6 paciente excluse neavând scor EFI la finalul intervenției chirurgicale, deoarece acestea au fost supuse unei intervenții de histerectomie totală.

Toate pacientele înrolate în studiu au fost examinate cu ajutorul ETV și au fost supuse tratamentului chirurgical al endometriozei, diagnosticul final de endometrioză fiind stabilit

de examenul histopatologic.

Pentru cele 250 de paciente cu endometrioză incluse în studiu au fost studiate următoarele variabile cantitative obținute în urma anamnezei și a examinărilor clinice și paraclinice: vârsta, anul includerii în studiu, unitatea medicală în cadrul căreia s-a desfășurat studiul, simptomele, aspectul clinic, valoarea preoperatorie a AMH-ului (pentru 134 dintre ele), scorul EFI și obținerea unei sarcini după intervenție (spontan sau prin FIV).

Cele 250 de paciente au fost împărțite în 2 grupuri în funcție de rezultatele tratamentului de infertilitate. Pacientele care au obținut o sarcină au fost clasificate în grupul gravide, iar celelalte au fost clasificate în grupul non-gravide. De asemenea, am alcătuit un subgrup de 134 de paciente (grupul A) la care am dozat preoperator valoarea AMH, acest grup divizându-se la rândul lui în grupul celor care au obținut sarcină (grupul G) în mod spontan, ori prin intermediul FIV și grupul celor care nu au obținut sarcină postoperator (grupul NG).

7.3. Rezultate

7.3.1. Scorul EFI

Scorul EFI a fost calculat pentru cele 250 de paciente postoperator, iar valoarea medie a acestuia a fost de 5.38 deviația standard fiind de 1.91, cu o mediană de 5.00 (interval de valori 1-9). Datele din Fig. 7.1. reprezintă distribuția scorului EFI în funcție de numărul pacientelor.

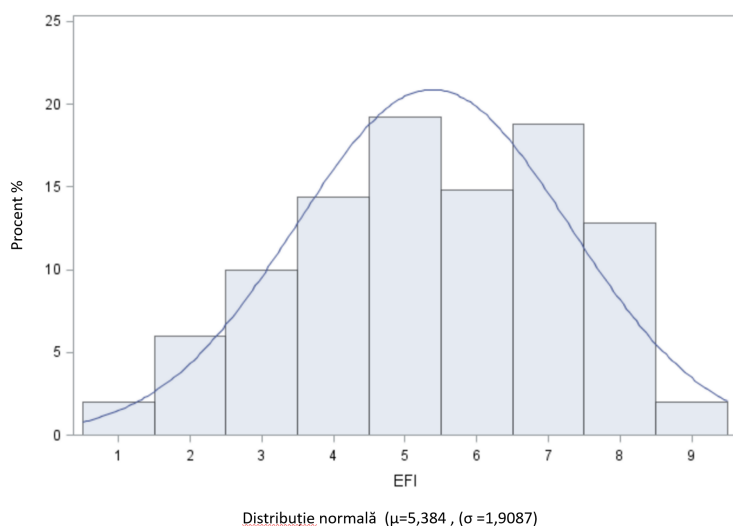


Fig. 7.1. Distribuția scorului EFI pentru cele 250 de paciente

Regresia liniară a scorului EFI cu vârsta produce linia de regresie cu ordonata la origine 9,33 (eroarea standard =0,72) și pantă -0,12 (eroarea standard =0,02) cu probabilitatea $p < 0,001$ – Fig. 7.12. Se observă că valoarea EFI descrește cu avansarea în vârstă. E de așteptat ca EFI descrește în medie cu 0,12 , cu avansarea în vârstă cu un an.

Valoarea medie a scorului EFI este semnificativ mai mare în grupul pacienților care nu au obținut sarcină după tratamentul chirurgical în comparație cu grupul pacienților care au obținut sarcină, conform testului statistic Two sided two sample T $t(df = 248) = 2,44, p=0,015$.

Din cele 141 de paciente care au obținut sarcina, 58 (41,13%) au obținut spontan și 83 (58,87%) prin FIV. Din cele care au obținut sarcină spontan, valoarea EFI medie este 5,59 , deviația standard 1,70, mediana 5 și intervalul de valori 1-9 . Din cele care au obținut sarcină prin FIV, valoarea EFI medie este 4,81 , deviația standard 2,1, mediana 5 și intervalul de valori 1-9. În grupul pacienților cu sarcina prin FIV, valoarea medie a scorului EFI este semnificativ mai mică cu 0,78 decât în grupul pacienților cu sarcina spontană, conform testului Two sided two sample $t(df = 139) = 2,34, p=0,021$.

7.3.2. Valoarea AMH

AMH-ul preoperator a fost efectuat pentru un subgrup de 134 de paciente (grupul A), iar valoarea medie a acestuia a fost de 2.5 ng/mL deviația standard fiind de 2.01, cu o mediană de 2 ng/mL, iar intervalul de valori fiind 0.01-10.20 ng/dl. Datele din Fig. 7.2. reprezintă distribuția valorilor AMH preoperator pentru cele 134 de paciente.

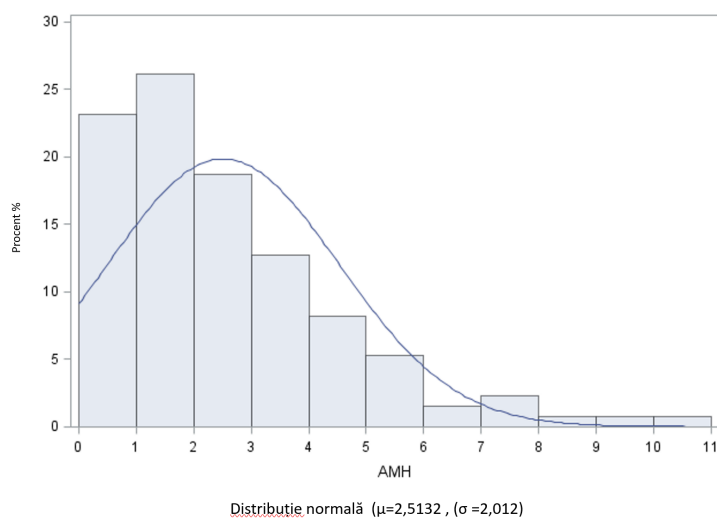


Fig. 7.2. Distribuția AMH preoperator pentru lotul de 134 de paciente

Regresia liniară a valorii AMH preoperator cu vârsta pacientelor produce linia de regresie cu ordonata la origine 6,66 (eroarea standard =1,20) și pantă -0,13 (eroarea standard =0,04) cu probabilitatea $p \leq 0,001$. Descreșterea valorii AMH preoperator cu înaintarea în vârstă e semnificativă din punct de vedere statistic.

Pentru pacientele care au obținut o sarcină post-intervenție chirurgicală, grupul G, valoarea medie a AMH-ului preoperator a fost de 2.59 ng/mL, deviația standard fiind de 2.10, cu o mediană de 2,00 ng/mL, iar intervalul de referință fiind 0,02-10,20 ng/mL.

Pentru pacientele care nu au obținut o sarcină post-intervenție chirurgicală, grupul NG, valoarea medie a AMH-ului preoperator a fost de 2.29 ng/mL, deviația standard fiind de 1.74, cu o mediană de 1.94 ng/mL, iar intervalul de referință fiind 0,01-7.24 ng/mL.

Se observă faptul că valoarea medie a AMH preoperator a fost mai mare în grupul pacientelor care au obținut o sarcină, dar nu este semnificativ din punct de vedere statistic, conform testului statistic Two sided two sample $t(df = 132) = 0,75, p=0,454$.

Valoarea AMH preoperator descrește semnificativ cu fiecare an de înaintare în vârstă, pentru fiecare din cele 2 grupuri de paciente. Valoarea AMH preoperator descrește cu vârsta mai rapid în grupul NG decât în grupul G. E de așteptat ca rata de descreștere a valorii AMH preoperator cu fiecare an de înaintare în vârstă să fie mai mare cu 0,01 (eroarea standard=0,08, $p=0,87$) în grupul NG, însă nu este semnificativ din punct de vedere statistic.

În grupul pacientelor cu sarcina prin FIV, valoarea medie a AMH preoperator este semnificativ mai mică cu 1,60 decât în grupul pacientelor cu sarcina spontană, conform testului Two sided two sample $t(df = 97) = -4,04, p < 0,001$.

7.3.3. Valoarea EFI în grupul A

Scorul EFI în grupul A are valoarea medie de 5.20, deviația standard fiind de 1,97, cu o mediană de 5.00 (interval de valori 1-9). Din cele 134 de paciente, 35 nu au obținut sarcină în urma intervenției chirurgicale, iar 99 au obținut o sarcină pe cale naturală sau prin tehnici de reproducere umană asistată.

În grupul pacientelor care au obținut sarcina la cel puțin 1 an post-operator, valoarea medie a scorului EFI a fost de 5.10 , deviația standard fiind de 1.91, cu o mediană de 5.00, iar intervalul de valori fiind 1-9.

În grupul pacienților care nu au obținut sarcina la cel puțin 1 an post-operator, valoarea medie a scorului EFI a fost de 5.49, deviația standard fiind de 2.12, cu o mediană de 5.00, iar intervalul de valori fiind 2-9.

Valoarea medie a scorului EFI este mai mare în grupul NG în comparație cu grupul G, conform testului statistic Two sided two sample T $t(df = 132) = 0,99, p=0,322$, ne semnificativ din punct de vedere statistic.

7.3.4. Asocierea dintre EFI și AMH

Investigăm asocierea dintre scorul EFI și valoarea AMH preoperator pentru cele 134 de paciente din grupul A care au dozată valoarea AMH înainte de intervenția chirurgicală. Corelația între scorul EFI și valoarea AMH preoperator este 0,29 ($p=0,001$), fiind semnificativă din punct de vedere statistic.

Regresia liniară a scorului EFI cu valoarea AMH preoperator produce linia de regresie cu ordonata la origine 4,49 (eroarea standard =0,26) și pantă 0,28 (eroarea standard =0,08) cu probabilitatea $p=0,001$, rezultat semnificativ statistic– Fig. 7.3.

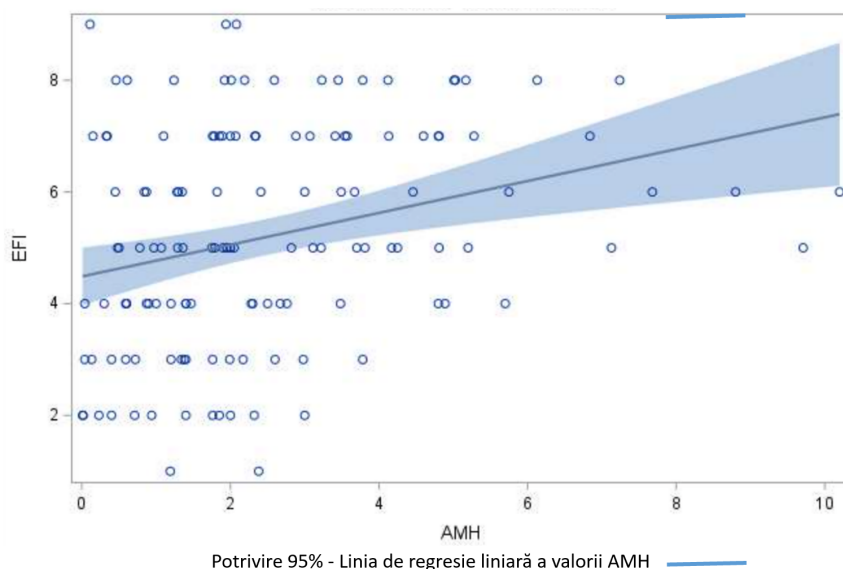


Fig. 7.3. Asocierea scorului EFI cu valoarea AMH preoperator– Linia de regresie și regiunea de confidență 95%

7.3.5. Chistectomia ovariană în grupul A

Se studiază tipul de intervenție chirurgicală la nivel ovarian pentru pacientele cu endometrioză. Din cele 134 de paciente din grupul A, 23 n-au fost supuse unei chistectomii ovariene, 42 au avut chistectomie ovariană stângă, 27 au avut chistectomie ovariană dreaptă și 42 au avut chistectomie ovariană bilaterală – Tabel 7.1.

Sarcină	Chistectomie ovariană				Total
	NU	Stângă	Dreaptă	Bilaterală	
DA	14	33	19	33	99
NU	9	9	8	9	35
Total	23	42	27	42	134

Tabel 7.1. Distribuția pacienților din grupul A în funcție de tipul de intervenție chirurgicală ovariană și sarcina

Asocierea dintre tipul de intervenție chirurgicală ovariană și sarcina nu este semnificativă conform testului Chi Square $\chi^2(df = 3) = 3,15, p=0,369$.

Investigăm valoarea EFI în urma intervenției chirurgicale în funcție de tipul de chirurgie la nivel ovarian (fără intervenție, chistectomie ovariană stângă, chistectomie ovariană dreaptă și chistectomie ovariană bilaterală). Testul ANOVA cu 4 categorii (fără chistectomie, chistectomie stângă, chistectomie dreaptă și chistectomie bilaterală) pentru valoarea EFI în urma intervenției chirurgicale nu reușește să respingă ipoteza nulă- valoarea EFI nu diferă în medie toate cele 4 grupuri: $F(3,130)=1,26, p=0,293$. Testul ANOVA arată faptul că valoarea EFI nu este semnificativ asociată cu intervenția chirurgicală la nivel ovarian.

Investigăm asocierea valorii AMH preoperator în cele 4 grupuri de intervenție chirurgicală la nivel ovarian (fără intervenție, chistectomie ovariană stângă, chistectomie ovariană dreaptă și chistectomie ovariană bilaterală). Testul ANOVA cu 4 categorii (fără chistectomie, chistectomie stângă, chistectomie dreaptă și chistectomie bilaterală) pentru valoarea AMH preoperator nu reușește să respingă ipoteza nulă- valoarea AMH nu diferă în medie toate cele 4 grupuri: $F(3,130)=0,24, p=0,866$, ceea ce indică faptul că valoarea AMH preoperator este semnificativ asociată cu intervenția chirurgicală la nivel ovarian, din punct de vedere statistic.

Investigăm vârsta pacientelor în cele 4 grupuri de intervenție chirurgicală la nivel ovarian (fără intervenție, chistectomie ovariană stângă, chistectomie ovariană dreaptă și chistectomie ovariană bilaterală). Testul ANOVA cu 4 categorii (fără intervenție, chistectomie ovariană stângă, chistectomie ovariană dreaptă și chistectomie ovariană bilaterală) pentru vârstă respinge ipoteza nulă- vârsta pacientelor nu diferă în toate cele 4 grupuri: $F(3,130)=3,12$, $p=0,028$, ceea ce indică faptul că vârsta este semnificativ asociată cu intervenția chirurgicală la nivel ovarian, din punct de vedere statistic – Fig. 7.4.

Testele Two sample two sided T pentru perechile de categorii de intervenții chirurgicale la nivel ovarian indică faptul că în medie, vârsta în grupul celor fără chistectomie este semnificativ mai mare decât în fiecare din celelalte 3 grupuri: grupul celor cu chistectomie bilaterală ($t(df = 63) = 2,84, p=0,006$), grupul celor cu chistectomie dreaptă ($t(df = 48) = 2,70, p=0,010$) și în grupul celor cu chistectomie stângă ($t(df = 63) = 2,77, p=0,007$).

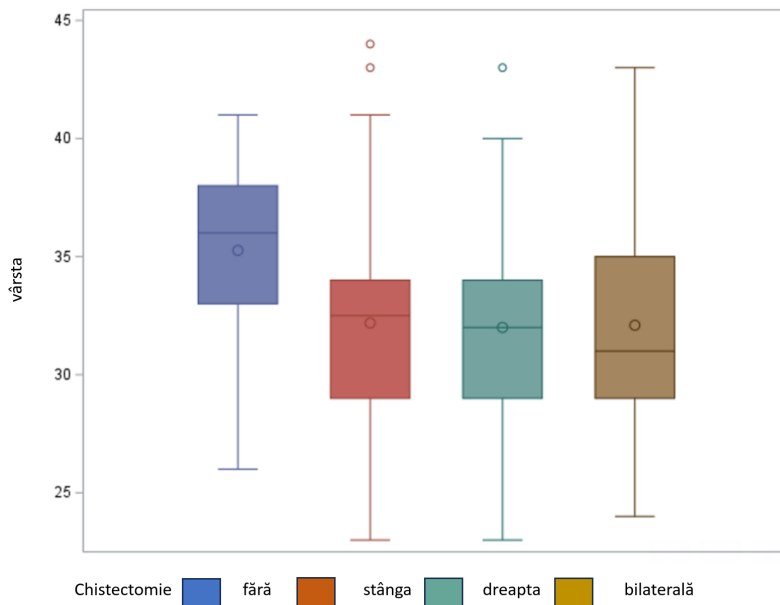


Fig. 7.4. Distribuția vârstei pacientelor în cele 4 grupuri de intervenție chirurgicală la nivel ovarian

7.3.6. Prognosticul fertil în grupul A

Valoarea medie a AMH preoperator a fost mai mare în grupul G, ne semnificativ statistic ($p= 0,454$). Valoarea medie a scorului EFI este mai mare în grupul NG în comparație cu grupul G, ne semnificativ statistic ($p =0,322$). Valoarea medie a vârstei pacientelor este mai

mare în grupul NG în comparație cu grupul G, nesemnificativ statistic ($p=0,908$). Asocierea dintre tipul de intervenție chirurgicală ovariană și sarcina nu este semnificativă ($p=0,369$).

Prin urmare, niciunul din cei 4 factori (AMH, EFI, tipul de intervenție chirurgicală ovariană și vârsta) nu este direct asociat cu rata de obținere a unui sarcini după intervenția chirurgicală. Este posibil ca cei 4 predictorii luați împreună ca un singur grup să influențeze șansele de obținere a sarcinii.

Rezultatele regresiei logistice indică faptul că pentru pacientele cu vârsta medie de 32,65 ani efectuarea chistectomiei ovariene pentru diagnosticul de endometriom ovarian la pacientele diagnosticate cu endometrioză crește foarte semnificativ șansele de obținere a sarcinii postoperator la pacientele care își doresc în comparație cu pacientele fără tratament chirurgical. Efectuarea chistectomiei ovariene este esențială pentru pacientele tinere (sub 32,65 ani) diagnosticate cu endometrioză (la nivel ovarian).

Valorile medii ale predictorilor utilizați pentru a determina prognosticul fertil al pacientelor diagnosticate cu endometrioză care își doresc obținerea unei sarcini (spontan sau prin FIV) după tratamentul chirurgical sunt următoarele: AMH = 2,51 ng/dl, EFI = 5,20 și vârsta = 32,65 ani. Astfel, e de așteptat ca pacientele cu valori egale sau mai mari decât aceste rezultate vor avea șansa îmbunătățită semnificativ de a rămâne însărcinate după intervenția chirurgicală (în acest caz, chistectomia ovariană). Fig. 7.5. illustrează și sumarizează rezultatele analizei cu regresie logistică.

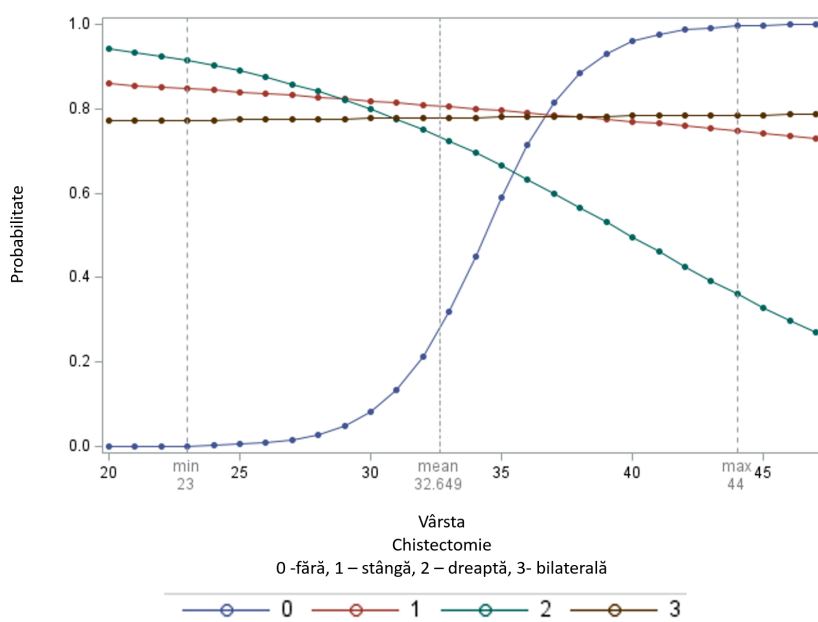


Fig. 7.5. Probabilitățile de obținere a sarcinii estimate în grupurile cu chistectomie ovariană regresie logistică redus

7.4. Discuții

Tratamentul chirurgical al endometriozei a avut ca scop, pe lângă excizia completă a leziunilor, ameliorarea calității vieții și prevenirea recurenței endometriozei, îmbunătățirea fertilității spontane. Până în prezent, scorul EFI este cel mai des utilizat predictor pentru a emite un prognostic asupra ratei de obținerea a unui sarcini spontane în decurs de trei ani după o intervenție chirurgicală pentru endometrioză [18].

Existența unui sistem de cuantificare a șanselor de obținere a unei sarcini pe cale naturală după o intervenție chirurgicală complexă, cu excizia tuturor implantelor endometrioze, restabilirea anatomiei pelvisului și eliminarea factorilor de menținere a unui status inflamator cronic este importantă, iar acesta ar trebui să se bazeze pe lângă scorul EFI și vârsta pacientelor și pe rezerva ovariană (AMH) și pe tipul de intervenție chirurgicală la nivel ovarian. Deși scorul EFI se calculează pe baza factorilor chirurgicali (rezultatele în urma chirurgiei) și anamnestici (vârstă, infertilitate), alăturarea AMH-ului preoperator împreună cu rezultatele intervenției chirurgicale, în special la nivel ovarian, a fost dovedită ca fiind utilă în studierea șanselor de a obține o sarcină postoperator.

Deși accentul în acest studiu a fost pus pe impactul chistectomiei ovariene, nu am eliminat importanța exciziei leziunilor endometrioze de la nivel pelvin. Endometrioamele caracteristice stadiilor avansate de endometrioza pot contribui la formarea unui sindrom aderențial pelvin, la torsionarea trompelor uterine și la îngreunarea proceselor fiziologice de ovulație, fecundație și nidație [29]. Toate aceste aspecte sunt incluse în scorul EFI, prin calcularea scorului postoperator funcțional.

Dozarea valorilor preoperatorii ale AMH poate fi utilizată pentru a evalua probabilitatea unui răspuns ovarian slab postoperator și pentru a identifica pacientele cu rezervă ovariană scăzută înainte de intervenția chirurgicală. Rolul exciziei leziunilor endometrioze laparoscopic în îmbunătățirea ratei sarcinii la femeile infertile cu endometrioza este controversat. O scădere minimă sau o eventuală creștere a valorii AMH post-operator este datorată mecanismelor compensatorii care apar în urma leziunilor ovariene, precum recrutarea și proliferarea foliculilor primordiali și hiperactivarea celulelor de granuloasă. Acest lucru determină reorganizarea cohortei de foliculi, inclusiv a celor care produc AMH, care reprezintă „recuperarea” rezervei ovariene [30].

Studiul nostru a arătat faptul că valoarea medie a AMH preoperator a fost mai mare în grupul pacientelor care au obținut o sarcină la cel puțin un an de la operație, 2.59 ng/mL vs.

de 2.29 ng/mL, pentru cele care nu au rămas însărcinate. Valorile AMH medii au fost mai mari în cadrul pacientelor care au obținut sarcina în mod spontan 3,48 ng/mL vs. pacientele care au fost supuse unei proceduri FIV: 1,88 ng/mL, valorile fiind semnificativ diferite (mai mic cu 1,60 ng/mL, , $p < 0,001$).

Nivelul preoperator de AMH poate fi un indicator util pentru prezicerea probabilității unei sarcini spontane și poate fi furnizat ca o componentă a evaluării pacientei preoperator.

Scorul EFI este un element dovedit folosit pentru prognoza incidenței concepției spontane după intervenția chirurgicală pentru endometrioză. În literatura de specialitate este general acceptat că un prag decizional de 5 indică o șansă bună de sarcină spontană [31-33].

În cadrul studiului prezent, valoarea medie a scorului EFI este semnificativ mai mare în grupul pacientelor care nu au obținut sarcină după tratamentul chirurgical în comparație cu grupul pacientelor care au obținut sarcină (5.72 vs.5,13, $p=0,015$), rezultate ce nu susțin ipoteza nulă (scorul EFI este mai mic pentru pacientele care nu obțin sarcină).

În schimb, scorul EFI este mai mic în cazul pacientelor care au obținut sarcina prin FIV față de cele care au rămas însărcinate spontan după intervenția chirurgicală. De asemenea, studiul prezent demonstrează faptul că valoarea EFI descrește cu avansarea în vârstă.

Managementul pacientelor cu infertilitate asociată endometriozei este diferit în funcție de vârstă, stadiul endometriozei și dorința de redobândire a fertilității, fiecare caz fiind tratat în mod adecvat nevoilor și condițiilor individuale.

8. Studiul III: Analiza microbiotei intestinale a pacientelor cu endometrioză

8.1. Obiective

Obiectiv principal

Stabilirea unei corelații între speciile prezente și apariția/dezvoltarea endometriozei.

Obiective secundare

1. Identificarea unui strategii de diagnostic/prevenție - Evaluarea microbiotei intestinale poate fi folosită ca test de screening în diagnosticul endometriozei, combinat cu examenul clinic și imagistic.
2. Studiarea unei metode terapeutice – antibiotice, probiotice, prebiotice combinate cu tratamentul hormonal și chirurgical.

8.2. Pacienți și metode

Studiul de față este un studiu retrospectiv, observațional, care a inclus un număr total de 9 de paciente cu endometrioză conform criteriilor de includere și excludere prezentate la capitolul 5.

Toate pacientele înrolate în studiu au fost examinate cu ajutorul ETV și examinate cu ajutorul unui sistem de rezonanță magnetică nucleară de 3.0 Tesla și au fost supuse tratamentului chirurgical al endometriozei, diagnosticul final de endometrioză fiind stabilit de examenul histopatologic.

Probele de scaun au fost analizate pentru a evalua starea microbiomului prin intermediul testului GI Effects® Comprehensive Stool Profile (proprietatea proprie a Genova Diagnostics). Cu ajutorul acestui panou de testare am obținut informații cu privire la mai mulți markeri inflamatori - calprotectină, β -glucuronidază, proteina cationică a eozinofilelor A, IgA secretorie în materiile fecale (fecal secretory IgA) și 8 specii microbiene comensale detectate

microscopic și prin PCR. Statisticile descriptive pentru variabilele categorice au fost exprimate sub formă de frecvențe și procente ale testelor anormale.

8.3. Rezultate

8.3.1. Caracteristici socio-demografice și clinice al lotului

Am inclus în acest studiu nouă paciente diagnosticate cu endometrioză, iar următoarele variabile cantitative obținute în urma anamnezei și a examinărilor clinice și paraclinice au fost studiate: vârsta, anul includerii în studiu, unitatea medicală în cadrul căreia s-a desfășurat studiul, simptomele, aspectele imagistice ale leziunilor de endometrioză, efectuarea intervenției chirurgicale, markeri inflamatori - calprotectină, β -glucuronidază, proteina cationică a eozinofilelor A, IgA secretorie în materiile fecale (fecal secretory IgA) și 7 specii microbiene comensale detectate microscopic și prin PCR. Numărul mic de paciente înrolate în studiu este datorat costului extrem de ridicat al testului de microbiotă intestinală.

Vârsta medie a pacientelor a fost de 33.55 ani cu o mediană de 34 ani. Repartiția pe categorii de vârstă a fost relativ echilibrată – acestea urmează o distribuție potențial simetrică, conform Shapiro Wilk test, $p = 0,42$.

Pacientele au fost investigate în două centre: Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sârbu" București și Spitalul Memorial, București. Nicio participantă la studiu nu se afla sub tratament cu contraceptive orale și nu prezenta un dispozitiv intrauterin inserat. Nicio pacientă nu a raportat act sexual în cele trei zile înainte de recoltarea probei. Toate pacientele au fost diagnosticate cu endometrioză profund infiltrativă cu ajutorul TVS și IRM, prezentând endometrioame (77,77%), noduli endometrioziți recto-sigmoidieni (66,66%) și leziuni la nivelul ligamentelor utero-sacrale (55,55%).

Simptomatologia pacientelor a constat în dismenoree (100%, pe diverse valori ale VAS), dispareunie (55,55%) și tulburări gastro-intestinale (88,88%). În ceea ce privește existența simptomelor gastro-intestinale (tulburări de tranzit – constipație/diaree, diskezie, meteorism abdominal) și identificarea imagistică a leziunilor endometriozice la nivel recto-sigmoidian, 6 paciente din 9 au prezentat pe imaginile de IRM pelvin imagini sugestive pentru noduli endometrioziți recto-sigmoidieni.

8.3.2. Testul microbiotei intestinale

Testul microbiotei intestinale confirmă prezența unei flore intestinale comensale care este bogată în speciile raportate în literatura de specialitate. Am identificat un model de disbioză asociată inflamației precum urmează în rezultatele prezentate. Nu am alcătuit un lot control pentru compararea rezultatelor deoarece testul GI Effects® Comprehensive Stool Profile folosit compară abundența și diversitatea celor șapte filumuri bacteriene majore la speciile comensale cu valorile considerate normale, în populația standard, care ar putea indica diferențe mai semnificative în compoziția microbiotei intestinale a pacienților cu endometrioză [34].

7 specii microbiene comensale: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Euryarchaeota, Fusobacteria, Verrucomicrobia au fost investigate în proba de scaun a celor 9 pacienți, împreună cu detectarea Clostridium spp (Fig.8.1.).

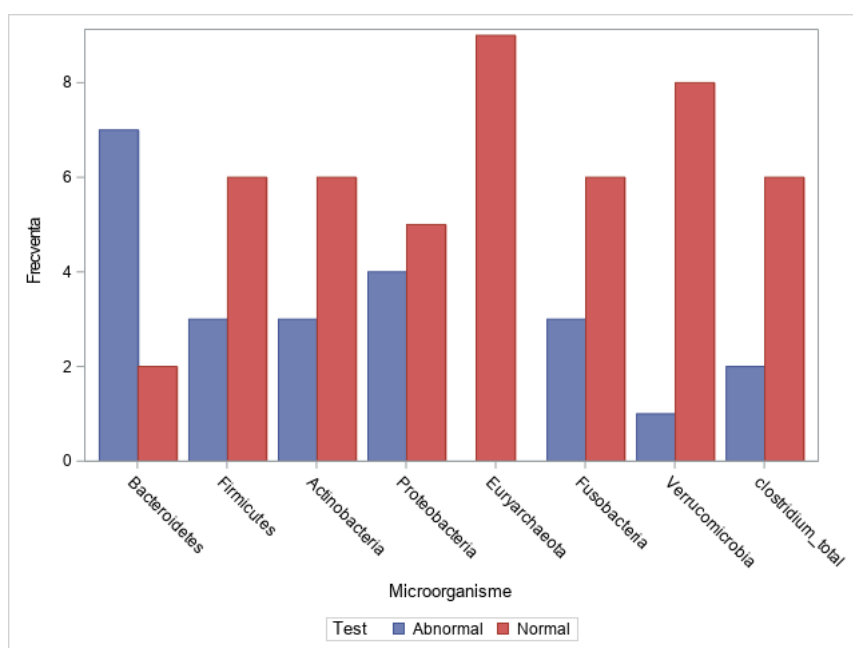


Fig.8.2. Frecvența testelor clinice anormale și normale pentru microorganismele din microbiota intestinală a pacienților din lot

Raportul Firmicutes/ Bacteroidetes (raport FB) este menționat în literatură ca un marker important al disbiozei intestinale, o creștere sau o scădere a acestuia indicând un dezechilibru al microbiotei intestinale [34]. Valoarea acestui raport este în mod normal $<1,5$. Raportul a fost calculat pentru 7 din cele 9 pacienți, iar rezultatele s-au situat între 0,5 și 35, cu 5 valori anormale vs 2 valori normale.

Am analizat scorul de disbioză asociată inflamației (IAD), proprietatea proprie a Genova Diagnostics efectuat pentru toate cele 9 paciente. Scorul mediu IAD a fost asociat negativ cu abundența comensală și asociat pozitiv cu calprotectina fecală, EPX și IgA secretorie [35].

În cadrul testului efectuat, nivelul considerat normal al scorului IAD este 60. Toate valorile >60 sunt considerate ridicate, asociate cu inflamația, iar valorile sub 60 sunt considerate a avea un risc scăzut de status inflamator. Am obținut valori pentru cele 9 paciente, 6 având rezultate normale, iar celelalte 3 anormale, mai mari decât valoarea superioară a normalului. Media acestora a fost de 28,44, cu mediana de 10 (valorile fiind între 0 și 74).

Există suficiente dovezi în cohorta noastră de 9 paciente pentru a sugera că testul Bacteroidetes are o probabilitate mai mare de a fi anormal decât normal în populația de femei cu endometrioză. Intervalele de confidență ale testului unilateral Clopper-Pearson 90% sunt (0,51, 1,00). Se află complet în partea dreaptă a valorii 0,5 (șansa), ceea ce indică și faptul că testul Bacteroidetes este mai probabil să fie anormal decât normal în populația de femei cu endometrioză. Acest lucru sugerează că există suficiente dovezi în eșantionul nostru care arată că proporția de teste clinice anormale este mai mare decât șansa pură (1/2).

Pentru celelalte 7 specii microbiene comensale (Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Euryarcaeota, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Clostridium spp), pentru raportul Firmicutes/ Bacteroidetes și pentru markerii inflamatori (calprotectină, β -glucuronidază, proteina cationică a eozinofilelor A, IgA secretorie în materiile fecale), testul binomial exact unilateral drept oferă o valoare $p \geq 0,10$, astfel nu reușim să respingem ipoteza nulă conform căreia un „test clinic” are o probabilitate mai mică sau cel puțin egală cu șansa de a fi anormal în populația de femei cu endometrioză.

Nu am reușit să respingem ipoteza nulă, sugerând că nu există suficiente dovezi în cohorta noastră pentru a respinge faptul că proporția de test anormal este egală cu $\frac{1}{2}$ (șansă pură). Având numai 9 paciente înrolate în studiu, rezultatele nu pot fi transferate la nivelul populației, acest lucru fiind o limitare pentru analiza noastră. Continuarea studiului prin înscrierea mai multor paciente cu endometrioză poate conduce la rezultate mai precise, comparabile cu cele studiate din literatura de specialitate.

8.4. Discuții

Literatura de specialitate legată de o posibilă corelație între endometrioză și disbioza intestinală susține teoria răspunsului imun alterat prin modificări disbiotice, care promovează și mențin un răspuns inflamator cronic, modificând populația de celule imunitare și favorizând creșterea implanturilor endometrioze [36].

Relația dintre endometrioză și microbiota intestinală este bidirecțională, implanturile endometrioze promovează menținerea agenților patogeni bacterieni prin modificări ale metabolismului estrogenic [23].

Endometrioza pare să fie asociată cu niveluri crescute ale diferitelor microorganisme în microbiomul intestinal: Clostridia, Prevotella, Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Enterobacteriaceae, Brucellaceae, Klebsiella, Veillonella, Ruminococcus [37,38,39].

Microbiota intestinală a pacientelor înrolate în studiu prezintă niveluri înalte de bacterii din filumul Bacteroidetes, 7 paciente asociind valori anormale, peste valoarea prag considerată a fi normală, descoperiri susținute de studii de literatură [37-40].

În cazul prezenței activității beta-glucuronidazei, Dabek a efectuat un studiu pe 40 de tulpini bacteriene diferite, ce fac parte din grupele bacteriene dominante din flora intestinală, identificând nouă tulpini cu activitate de beta-glucuronidază [41]. Filumul Firmicutes pare să fie cel mai asociat cu un nivel ridicat de beta -glucuronidază [41].

Cei 3 markeri inflamatori studiați (IgA secretorie în materiile fecale, calprotectina fecală, EPX) demonstrează activarea diferitelor celule imune în căile de răspuns imun. Scorul IAD investighează dacă disbioza asociată inflamației este o cauză și/sau un efect al inflamației [35]. Acest scor ar putea fi folosit pentru a diagnostica inflamația intestinală asociată endometriozei și mai ales endometriozei intestinale, fiind posibilă ipoteza că un model de microbiom inflamator intestinal să precedă creșterea markerilor inflamatori și favorizarea dezvoltării implantelor endometrioze.

Un punct forte al studiului actual este cercetarea asocierilor dintre profilul microbiomului intestinal și biomarkerii din scaun și existența leziunilor de endometrioză, utilizând biomarkeri și scorul IAD folosit în prezent în special pentru bolile intestinale inflamatorii. Acești trei biomarkeri inflamatorii ar putea fi folosiți și pentru diagnosticul endometriozei profund infiltrative, în special a endometriozei cu infiltrație rectosigmoidiană.

Nu au fost efectuate suficient de multe studii comprehensive care să înglobeze cei 3 biomarkeri, precum și scorul IAD în diagnosticarea noninvazivă a endometriozei profund infiltrative.

9. Concluzii finale și contribuții personale

9.1. Concluzii finale

Cercetarea doctorală a condus la concluzii susținute pe bază de prelucrări statistice. Metodele statistice aplicate au permis formularea de concluzii bazate pe dovezi argumentate, a căror etiopatologie este confirmată științific în prezenta teză de doctorat.

Concluziile finale ale studiului I:

1. ETV este prima linie de diagnostic imagistic, cu o acuratețe ridicată în depistarea endometrioamelor ovariene (84,47%) și a nodulilor endometriozi intestinali (73,82%).
2. IRM prezintă o acuratețe superioară examenului ETV pentru leziunile endometrioizice parametriale (89,19% vs. 32%) și leziunile endometrioizice de ligamente uterosacrate (66,1% vs. 55%).
3. Leziunile endometrioizice rectosigmoidiene sunt diagnosticate într-un mod similar prin cele două metode, acuratețea diagnostică a ETV (73,82%) fiind comparabilă cu acuratețea diagnostică a examenului IRM (80,79%).
4. Avantajele metodelor imagistice: ETV și examenul IRM sunt tehnici noninvazive, accesibile și specifice. Prognosticul, calitatea vieții și fertilitatea pot fi îmbunătățite și controlate printr-un diagnostic al DIE timpuriu.
5. Examenul IRM completează și îmbunătățește diagnosticul oferit de ETV în stabilirea corectă a unui diagnostic de de endometrioză profund infiltrativă.
6. Managementul pacienților cu endometrioză se face în echipă multidisciplinară: medici ginecologi, medici radiologi, medici chirurghi (chirurgie colorectală, toracică), medici urologi, medici nutriționiști, psihologi și specialiști în terapie fizică sau în managementul durerii.
7. Beneficii: acuratețea ridicată a evaluărilor preoperatorii la pacientele cu endometrioză poate reduce numărul de intervenții chirurgicale incomplete sau inutile. Un diagnostic precoce al DIE împiedică cronicizarea, avansarea leziunilor, scăderea rezervei ovariene și a fertilității și promovează îmbunătățirea calității vieții prin instaurarea unui tratament timpuriu și individualizat.

Concluziile finale ale studiului II:

1. Prognosticul fertil al pacientelor cu endometrioză după intervenția chirurgicală poate fi evaluat pe baza mai multor markeri: scorul EFI, valoarea AMH preoperator, tipul de intervenție chirurgicală la nivel ovarian și vârsta pacientei.
2. Toți parametrii analizați alcătuiesc un algoritm de prezicere a șanselor de obținere a unei sarcini spontane postoperator, cu deciderea momentului optim de trimitere a pacientelor către un department de reproducere umană asistată.
3. Nivelul seric de AMH dozat preoperator (2,51 ng/ml) și valoarea prag a scorului EFI $\geq 5,2$ la pacientele cu vârsta medie de 32,65 ani diagnosticate cu endometrioză au valoare de markeri utili pentru evaluarea prognosticului fertil legat de obținerea unei sarcini spontane în urma tratamentului chirurgical pentru DIE.
4. Tratamentul chirurgical al endometriozei crește semnificativ șansele de obținere a sarcinii postoperator în comparație cu pacientele fără tratament chirurgical.

Concluziile finale ale studiului III:

1. Microbiota intestinală poate fi utilizată ca test de screening în diagnosticul endometriozei, combinat cu examenul clinic și imagistic.
2. Microbiota intestinală influențează dezvoltarea și progresia leziunilor de endometrioză
3. Disbioza intestinală marcată se asociază cu existența leziunilor de endometrioză intestinală
4. Filumul Bacteroidetes se regăsește în microbiota intestinală a pacientelor cu endometrioză.
5. Microbiomul intestinal precede creșterea markerilor inflamatori (IgA secretorie în materiile fecale, calprotectina fecală, proteina cationică a eozinofilelor A), exacerbând leziunile de endometrioză.

9.2. Contribuții personale

Contribuțiile personale de bază încep cu conceperea designului studiilor și accentuarea pe rând a celor două direcții: diagnostic și prognostic; alcătuirea unei baze de date cu 265 (256 + 9) paciente cu obținerea informațiilor prin anamneză, examen clinic și imagistic și studierea fișelor medicale, după obținerea consimțământul informat scris al fiecărei paciente;

interpretarea rezultatelor statistice într-un mod în care sunt congruente cu obiectivele celor 3 studii; compararea rezultatelor obținute cu date raportate în literatura de specialitate; alcătuirea graficelor, figurilor și tabelor prezentate în teza de doctorat.

Elemente de inovație se regăsesc în fiecare din cele 3 studii din teza doctorală. Studiul I accentuează importanța certificării medicilor ginecologi și radiologi în evaluarea imagistică a pacientelor suspecte de endometrioză. Acuratețea ridicată a evaluărilor preoperatorii a acestor paciente prin intermediul celor două metode imagistice (ETV și IRM) depinde de experiența examinatorului și conduce managementul terapeutic către eradicarea leziunilor de endometrioză și îmbunătățirea fertilității, prin instaurarea unui tratament timpuriu și individualizat.

Studiul II susține instaurarea unui tratament chirurgical al endometriozei după diagnosticul corect al acesteia, demonstrând asocierea semnificativă statistică a efectuării intervenției chirurgicale în scop curativ cu obiectul concomitent de a păstra și de a îmbunătăți concepția spontană. Un alt element inovativ este asocierea mai multor markeri de prognostic al fertilității, pe lângă scorul EFI, folosit ca gold-standard: valoarea AMH preoperator, vârsta, tipul de intervenție chirurgicală la nivel ovarian împreună cu scorul EFI. Toți acești parametrii întăresc capacitatea de a prezice corect șansa de obținere a unei sarcini spontane postoperator.

Studiul III propune alăturarea unui diagnostic noninvaziv prin intermediul determinării componentei microbiotei intestinale și a markerilor inflamatorii (IgA secretorie în materiile fecale, calprotectina fecală, proteina cationică a eozinofilelor A) împreună cu scorul IAD, adresat pacientelor suspiciolate de endometrioză ce prezintă simptome gastro-intestinale (excluzând o boală inflamatorie intestinală) asociate simptomelor de durere pelvină cronică, dismenoree sau dispareunie. Cercetările privind acești markeri diagnostici sunt într-un stadiu incipient, iar alăturarea lor nu este raportată în literatura de specialitate în studii ce vizează subiecți umani diagnosticați cu endometrioză.

Cele trei studii care alcătuiesc prezenta teză de doctorat integrează informațiile și rezultatele în noțiunea de panel de diagnostic, iar ponderea în stabilirea diagnosticului și prognosticului crește prin folosirea tuturor acestor elemente prezentate anterior.

În acest mod teza prezentă, prin cumulul de rezultate obținute, contribuie la ridicarea nivelului de cunoaștere în domeniu și ridică noi demersuri de cercetare, în care aprofundarea și raportarea rezultatelor la populație pot îmbunătăți managementul diagnostic și terapeutic al pacientelor cu endometrioză, având în vedere și prognosticul acestora.

Bibliografie selectivă

1. Berkley KJ, Stratton P. Mechanisms: lessons from translational studies of endometriosis. In: Giamberardino MA, editor. *Visceral Pain: Clinical, Pathophysiological and Therapeutic Aspects*. Oxford: Oxford University Press; 2009. pp. 39–50.
2. Speroff, L., Glass R. H., Kase, N. G. (1999). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, p 1057
3. R.E. Batt "A History of Endometriosis", 2011, Springer, pg 50-52, 118-119
4. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD009591. doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2. PMID: 26919512; PMCID: PMC7100540.
5. 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 Apr;55(4):759-65. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54244-7. PMID: 2010001.
6. Missmer, S.A.; Hankinson, S.E.; Spiegelman, D.; Barbieri, R.L.; Marshall, L.M.; Hunter, D.J. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J.Epidemiol.* **2004**, *160*, 784–796. [CrossRef] [PubMed]
7. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, et al. Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179:198.
8. Mark D Hornstein, MD, William E Gibbons, MD - Treatment of infertility in women with endometriosis, 2017 [uptodate]
9. Koninckx PR, Heyns W, Verhoeven G, Van Baelen H, Lissens WD, De Moor P, et al. . Biochemical Characterization of Peritoneal Fluid in Women During the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* (1980) 51(6):1239–44. doi: 10.1210/jcem-51-6-1239 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
10. Vallvé-Juanico, J.; Santamaria, X.; Vo, K.C.; Houshdaran, S.; Giudice, L.C. Macrophages Display Proinflammatory Phenotypes in the Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis with Relevance to an Infectious Etiology of the Disease. *Fertil. Steril.* 2019, *112*, 1118–1128. [CrossRef] [PubMed]

11. Hesla JS., Rock J.A., 2003; Endometriosis. In: Rock JA, Jones HW., Te Linde's Operative Gynecology, Ninth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 593-638.
12. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod* 2007;77:681-687
13. Guilherme Tavares de Arruda, Patricia Driusso, Jéssica Cordeiro Rodrigues, Amanda Garcia de Godoy, Mariana Arias Avila. (2022) Numerical rating scale for dysmenorrhea-related pain: a clinimetric study. *Gynecological Endocrinology* 38:8, pages 661-665.
14. Hendarto H. (2012). Pathomechanism of Infertility in Endometriosis, Endometriosis - Basic Concepts and Current Research Trends, Prof. Koel Chaudhury (Ed.), pp 344-350, ISBN: 978-953-51-0524-4
15. **Baušić, A.I.G.**; Coroleucă, C.; Coroleucă, C.; Comandașu, D.; Matasariu, R.; Manu, A.; Frîncu, F.; Mehedințu, C.; Brătilă, E. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis. *Diagnostics* 2022, 12, 1767. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071767> (IF=3,992 :2022)
16. American society for reproductive medicine(ASRM)(1997)Revised American society for reproductive medicine classification of endometriosis.*Fertil Steril*. 1996;67:817–821.[PubMed]
17. Keckstein, J, Saridogan, E, Ulrich, U A, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100: 1165– 1175. <https://doi.org/10.1111/aogs.14099>
18. G.D. Adamson et al. "Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system." *Fertil Steril* 2010;94:1609–15.
19. Ogunrinola, G.A.; Oyewale, J.O.; Oshamika, O.O.; Olasehinde, G.I. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. Available online: <https://doaj.org>
20. Cho, I.; Blaser, M.J. The Human Microbiome: At the Interface of Health and Disease. *Nat. Rev. Genet.* 2012, 13, 260–270. [CrossRef] [PubMed]
21. Benner, M.; Ferwerda, G.; Joosten, I.; van der Molen, R.G. How Uterine Microbiota Might Be Responsible for a Receptive, Fertile Endometrium. *Hum. Reprod. Update* 2018, 24, 393–415. [CrossRef]
22. Baker, J.M.; Chase, D.M.; Herbst-Kralovetz, M.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front. Immunol.* 2018. [CrossRef]

23. Bulun, S.E., et al., Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med*, **2012**. 30(1): p. 39-45.
24. **Baušić, A.I.G.**; Matasariu, D.R.; Manu, A.; Brătilă, E. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging: What Is the Optimal Imaging Modality for the Diagnosis of Endometriosis? *Biomedicines* **2023**, *11*,2609.<https://doi.org/10.3390/biomedicines11102609>
25. Hudelist, G.; Oberwinkler, K.H.; Singer, C.F.; Tuttlies, F.; Rauter, G.; Ritter, O.; Keckstein, J. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis.*Hum.Reprod.* **2009**, *24*, 1018–1024. [CrossRef] [PubMed]
26. Cazalis, C.G.; Koskas, M.; Martin, B.; Palazzo, L.; Madelenat, P.; Yazbeck, C. Imagerie préopératoire dans l'endométriose profonde: Échographie pelvienne, écho-endoscopie rectale et IRM. *Gynécologie Obs. Fertil.* **2012**, *40*, 634–641. [CrossRef]
27. Alborzi, S.; Rasekhi, A.; Shomali, Z.; Madadi, G.; Alborzi, M.; Kazemi, M.; Nohandani, A.H. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis.*Medicine* **2018**, *97*, e9536. [CrossRef] [PubMed]
28. Saba, L.; Guerriero, S.; Sulis, R.; Pilloni, M.; Ajossa, S.; Melis, G.; Mallarini, G. Learning curve in the detection of ovarian and deep endometriosis by using Magnetic Resonance: Comparison with surgical results. *Eur. J. Radiol.* **2011**, *79*, 237–244. [CrossRef]
29. Barnhart, K.M., Dunsmoor, R., Su, M.S., & Coutifaris, C. (2002). Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, Vol. 77, pp. 1148-1155, ISSN 1556-5653.
30. Ozaki R., Kumakiri J., Tinelli A., Grimbizis G.F., Kitade M., Takeda S. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: A prospective cohort study. *J. Ovarian Res.* 2016;9:37. doi: 10.1186/s13048-016-0241-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Benoit L, Boujenah J, Poncelet C, Grynberg M, Carbillon L, Nyangoh Timoh K, et al. Predicting the likelihood of a live birth for women with endometriosis-related infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* November 2019;242:56–62. 10.1016/j.ejogrb.2019.09.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32. Li X, Zeng C, Zhou Y-F, Yang H-X, Shang J, Zhu S-N, et al. Endometriosis Fertility Index for Predicting Pregnancy after Endometriosis Surgery. *Chin Med J*. 2017;130(16):1932. 10.4103/0366-6999.211892 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Zhou Y, Lin L, Chen Z, Wang Y, Chen C, Li E, et al. Fertility performance and the predictive value of the endometriosis fertility index staging system in women with recurrent endometriosis: A retrospective study. *Medicine*. September 2019;98(39):e16965. 10.1097/MD.0000000000016965 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. **Baușic, A.I.G**, Cretoiu S.M., Baușic V., Matasariu D.R., Stănculescu R.V., Bratilă E. "The role of gut dysbiosis in endometriosis diagnosis and treatment approaches - case report", Vol. 64 No. 2, 2023, ROMANIAN JOURNAL of MORPHOLOGY and EMBRYOLOGY DOI: [10.47162/RJME.64.2.17](https://doi.org/10.47162/RJME.64.2.17)
35. Chen L, Reynolds C, David R, Peace Brewer A. Development of an Index Score for Intestinal Inflammation-Associated Dysbiosis Using Real-World Stool Test Results. *Dig Dis Sci*. 2020 Apr;65(4):1111-1124. doi: 10.1007/s10620-019-05828-8. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31529411; PMCID: PMC7069909.
36. Soo Hyun Ahn, Kasra Khalaj, Steven L. Young, Bruce A. Lessey, Madhuri Koti, Chandrakant Tayade, Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients, *Fertility and Sterility*, Volume 106, Issue 6, 2016, Pages 1420-1431. e7, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.005>.
37. Ata, B., et al., The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep*, **2019**. 9(1): p. 2204.
38. Chadchan, S.B., et al., Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod*, **2019**. 34(6): p. 1106-1116.
39. Svensson, A., et al., Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*, **2021**. 28(8): p. 2367-2377.
40. Yuan, M., et al., Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod*, **2018**. 33(4): p. 607-616.
41. Dabek, M., et al., Distribution of beta-glucosidase and beta-glucuronidase activity and of beta-glucuronidase gene gus in human colonic bacteria. *FEMS Microbiol Ecol*, **2008**. 66(3): p. 487-95.

Lista lucrărilor științifice publicate

- **Baușic, A.I.G.**; Coroleucă, C.; Coroleucă, C.; Comandașu, D.; Matasariu, R.; Manu, A.; Frîncu, F.; Mehedințu, C.; Brătilă, E. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis. *Diagnostics* 2022, 12, 1767. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071767> (IF=3,992 :2022) - capitolul 6
- **Baușic, A.I.G.**, Cretoiu S.M., Baușic V., Matasariu D.R., Stănculescu R.V., Bratilă E. "The role of gut dysbiosis in endometriosis diagnosis and treatment approaches - case report", Vol. 64 No. 2, 2023, ROMANIAN JOURNAL of MORPHOLOGY and EMBRYOLOGY DOI: [10.47162/RJME.64.2.17](https://doi.org/10.47162/RJME.64.2.17) (IF=1 , 2023) – capitolul 8
- **Baușic, A.I.G.**; Matasariu, D.R.; Manu, A.; Brătilă, E. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging: What Is the Optimal Imaging Modality for the Diagnosis of Endometriosis? *Biomedicines* 2023, 11, 2609. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102609> (IF= 4,7, 2023) - capitolul 6