



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfd.ro, email: rectorat@umfd.ro

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

***STUDIUL CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENTELE CU
ENDOMETRIOZĂ COLORECTALĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MEHEDIȚU CLAUDIA

Student-doctorand:

FRÎNCU (căs. SCURTU) A. FRANCESCA

ANUL

2026

*UMFCD: fiscal code: 4192910, account: RO57TREZ70220F330500XXXX, bank: TREASURY
sect. 2*

phone: +40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	5
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	7
INTRODUCERE	11
I. PARTEA GENERALĂ.....	14
1. Date generale despre endometrioză.....	14
1.1. Definiție și epidemiologie	14
1.2. Teorii etiopatogenice	15
1.2.1. Teoria menstruației retrograde.....	16
1.2.2. Teoria metaplaziei celomice (Weldeyer, Meyer)	17
1.2.3. Teoria resturilor embrionare	17
1.2.4. Teoria diseminării pe cale vasculară.....	17
1.2.5. Endometrioza ca boală inflamatorie prin alterarea imunității	18
1.2.5.1. Macrofage (Mf).....	19
1.2.5.2. Neutrofile	20
1.2.5.3. Celulele NK	21
1.2.5.4. Celulele Dendritice (Cd).....	22
1.2.5.5. Limfocitele T (LT).....	22
1.2.6. Teoria recrutării celulelor stem endometriale (CSE).....	23
1.2.7. Teoria CS derivate din măduva hematogenă (CSMH)	24
1.2.8. Rolul hormonal - estrogen și progesteron.....	24
1.2.9. Alterare epigenetică	26
1.2.10. Micro-ARN.....	27
1.3. Etiopatogenia fibrozei asociate endometriozei.....	27
1.3.1. Endometrioza ovariană (Endometrioame).....	28
1.3.2. Endometrioza profundă (EP)	28
1.4. Etiopatogenia infertilității.....	29
1.4.1. Rolul durerii în infertilitate	29
1.4.2. Factori mecanici.....	30
1.4.3. Rezerva ovariană.....	30
1.4.4. Interacțiunea spermatozoid-ovocit și calitatea ovocitară.....	31
1.5. Etiopatogenia durerii	32

2. Evaluarea multidimensională a impactului endometriozei: instrumente, stadializare și consecințe clinice	34
2.1. Sisteme și scoruri de cuantificare a calității vieții	34
2.1.1. Instrumente de măsurat calitatea vieții la pacientele cu endometrioză....	34
2.1.2. Instrumente de măsurat calitatea vieții sexuale	36
2.2. Instrumente pentru stadializarea endometriozei	36
2.3. Impactul chirurgiei excizionale a endometriozei asupra calității vieții.....	38
2.4. Consecințele endometriozei asupra ratelor de sarcină.....	39
2.5. Consecințele endometriozei asupra sarcinii: complicații materno-fetale.....	40
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	43
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	43
4. Metodologia generală a cercetării.....	47
4.1. Tipul studiului și caracterizarea subiecților.....	47
4.2. Criterii de includere	48
4.3. Criterii de excludere	49
4.4. Colectarea datelor	50
4.5. Analiza statistică.....	51
4.6. Limitele studiului.....	51
5. Studiul 1 - Determinantele calității vieții postoperatorii la pacientele cu endometrioză colorectală: analiză multidimensională clinică și psihometrică.....	52
5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	52
5.2. Material și metodă	53
5.3. Rezultate	54
5.3.1. Date epidemiologice	54
5.3.2. Date clinico-chirurgicale.....	56
5.3.3. Aspecte intraoperatorii și proceduri chirurgicale practicate	62
5.3.4. Analiza comparativă a scorurilor funcționale preoperatorii și postoperatorii (KESS, GIQLI, VAS).....	71
5.4. Discuții	75
5.5. Concluzii.....	77
6. Studiul 2 - Validarea chestionarului SF-36 în endometrioza colorectală și analiza comparativă pre- și postoperatorie a calității vieții la această categorie de paciente.....	79
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	79
6.2. Material și metodă	80

6.3. Rezultate	82
6.3.1. Demonstrarea fiabilității și validarea internă a instrumentului SF-36 în cohorta de pacienți cu endometrioză colorectală.....	82
6.3.2. Analiza comparativă a scorurilor SF-36: preoperator, postoperator și în raport cu grupul control.....	86
6.4. Discuții	93
6.5. Concluzii.....	95
7. Studiul 3 - Analiza corelației dintre intensitatea durerii și calitatea vieții după chirurgia endometriozei colorectale și impactul tulburărilor digestive asupra recuperării postoperatorii	96
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	96
7.2. Material și metodă	97
7.3. Rezultate	99
7.3.1. Corelația dintre intensitatea durerii și calitatea vieții (analiza Pearson)..	99
7.3.2. Analiza calității vieții în relație cu simptomatologia digestivă stratificată după KESS și GIQLI.....	110
7.4. Discuții	118
7.5. Concluzii.....	120
8. Concluzii și contribuții personale	122
8.1. Concluzii.....	122
8.2. Contribuții personale	124
Bibliografie.....	128
ANEXE.....	174
ANEXA 1 – Chestionarul SF-36 tradus în limba română.....	174

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Capitolul 1. Date generale despre endometrioză

Endometrioza este o afecțiune ginecologică cronică, estrogen-dependentă, caracterizată prin prezența de glande și stromă endometrială ectopică, asociată unui răspuns inflamator persistent și unui proces fibrotic progresiv [1]. Conform datelor prezentate în teză, endometrioza este în prezent considerată o boală sistemică complexă, în care inflamația cronică, disfuncția imunologică și dezechilibrele hormonale contribuie la inițierea și menținerea leziunilor [2-4].

Prevalența endometriozei este estimată la 6–10% în populația feminină de vârstă reproductivă, cu valori semnificativ mai crescute în rândul pacientelor cu durere pelvină cronică și infertilitate. Diagnosticul tardiv favorizează progresia bolii către forme severe, inclusiv endometrioza profundă și colorectală [5,6].

Etiopatogenia endometriozei este multifactorială, fiind descrise mai multe teorii complementare, precum menstruația retrogradă, metaplazia celomică, teoria resturilor embrionare și diseminarea pe cale vasculară sau limfatică [7]. Teza subliniază rolul major al inflamației cronice și al alterării răspunsului imun în dezvoltarea bolii. Microambientul endometriozei este caracterizat printr-un influx crescut de macrofage, neutrofile, celule NK și celule dendritice, asociat cu o producție crescută de citokine și chemokine proinflamatorii [8,10].

Macrofagele peritoneale reprezintă populația celulară centrală în patogeniza endometriozei și în dezvoltarea fibrozei asociate, constituind aproximativ 50% din leucocitele cavității peritoneale [11]. Acestea includ macrofage peritoneale mari derivate embriologic (MfpM) și macrofage peritoneale mici derivate din monocite (Mfpm). În endometrioză, funcția fagocitară a macrofagelor este alterată, favorizând supraviețuirea și implantarea țesutului endometrial ectopic [12].

Polarizarea predominantă către fenotipul M2 contribuie la progresia bolii prin stimularea angiogenezei, fibrogenzei și remodelării matricei extracelulare. Macrofagele M2 secretă mediatori precum IL-6 (interleukină 6), TNF- α (factor de necroză tumorală), HGF (factor de creștere hepatocitară) și VEGF (factorului de creștere endotelial vascular) care favorizează recrutarea celulară, proliferarea fibroblastelor și dezvoltarea leziunilor endometriozei, în timp ce macrofagele M1 exercită un rol inhibitor, acest echilibru fiind perturbat în endometrioză [13,14].

Activarea căii factorului de transcripție nuclear kappa-B (NF-Kb) reprezintă un mecanism central în menținerea inflamației cronice, fiind stimulată de stresul oxidativ indus de excesul de fier peritoneal [15]. Prostaglandina E2 (PGE2) contribuie la supresia activității fagocitare a macrofagelor prin inhibarea expresiei *cluster of differentiation 36* (CD36) și matrix metaloproteinazei 9 (MMP-9), favorizând persistența leziunilor [16]. Dezechilibrul hormonal local, caracterizat prin producție

crescută de estrogen și supraexpresia receptorului β estrogenic (ER- β), amplifică recrutarea macrofagelor prin semnalizarea NF-kB și creșterea producției de proteina-1 chemotactică monocitară 1 (MCP-1), estrogenul modulând suplimentar activitatea acestora prin receptorul CD200R [17, 18].

Progresele cercetării au condus la redefinirea endometriozei ca patologie predominant fibrotică, în care glandele și stroma endometrială ectopică reprezintă doar o componentă minoră a leziunilor. Fibroza este determinată de activarea miofibroblastelor provenite din fibroblaste rezidente, celulele epiteliale sau endoteliale, ce urmează tranziția epitelio-mezenchimală și fibrocite derivate din măduva osoasă, proces mediat de expresia de novo a izoformei musculare netede α actinică (α -SMA) sub influența rigidității tisulare și a factorului de creștere transformant β (TGF- β), cu acumulare excesivă de matrice extracelulară, alterarea arhitecturii tisulare și disfuncție de organ [19, 20].

Capitolul 2: Evaluarea multidimensională a impactului endometriozei: instrumente, stadializare și consecințe clinice

Endometrioza are un impact multidimensional, care nu poate fi evaluat exclusiv prin extensia anatomică a leziunilor. Teza evidențiază necesitatea utilizării unor instrumente standardizate pentru evaluarea calității vieții și a simptomatologiei asociate, în special în formele cu afectare colorectală.

Calitatea vieții legată de sănătate este evaluată prin instrumente generale și specifice. În teză sunt descrise chestionare dedicate evaluării calității vieții la pacientele cu endometrioza, precum *The 30-item Endometriosis Health Profile* (EHP-30), *The European Quality of Life - 5 Dimensions questionnaire* (EQ-5D) și *Short Form-36* (SF-36), precum și instrumente utilizate pentru evaluarea calității vieții sexuale. Simptomatologia digestivă este cuantificată prin chestionare specifice, iar intensitatea durerii este evaluată prin scale validate, precum scala analog vizuală (VAS) [21, 22].

Stadializarea endometriozei permite caracterizarea extensiei anatomice a bolii, însă teza subliniază lipsa unei corelații constante între stadiul lezional și severitatea simptomelor sau impactul asupra calității vieții. Această discrepanță justifică integrarea sistematică a evaluării calității vieții în aprecierea globală a bolii și a eficienței terapeutice [23].

Tratamentul chirurgical excizional al endometriozei este asociat cu ameliorarea durerii și a funcționalității, cu impact favorabil asupra calității vieții. Totuși, beneficiul perceput de pacientă nu este întotdeauna proporțional cu dispariția completă a simptomelor, evidențiind importanța evaluării centrate pe pacient [24-26].

Teza descrie, de asemenea, consecințele endometriozei asupra sarcinii, evidențiind asocierea acestora cu un risc crescut de complicații obstetricale, precum sângerările din primul trimestru, preeclampsia, diabetul gestațional, dezlipirea prematură de placentă normal inserată, ruptura prematură de membrane, restricția de creștere intrauterină și nașterea prematură. Aceste date susțin caracterul sistemic al endometriozei și impactul său dincolo de sfera ginecologică [27].

În contextul endometriozei colorectale, asocierea simptomelor digestive, a durerii cronice și a potențialelor complicații determină o afectare severă a calității vieții, subliniind necesitatea unei abordări multidimensionale în evaluarea și managementul acestor pacienți.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 3: Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Endometrioza profundă colorectală reprezintă una dintre cele mai severe forme de endometrioză, fiind definită prin infiltrarea leziunilor endometriozice la o adâncime mai mare de 5 mm. Prevalența sa este estimată la aproximativ 1% în populația generală feminină, crescând la 4–37% în rândul pacientelor cu endometrioză pelvină. Localizările tipice includ fundul de sac Douglas, ligamentele uterosacrate, peretele vaginal posterior, rectul, sigmoidul și tractul urinar [26, 28, 29].

Această formă de boală se caracterizează printr-o simptomatologie severă, dominată de durere pelvină cronică, manifestată prin dismenoree, dispareunie profundă și durere intermenstruală. Afectarea rectosigmoidiană se poate asocia cu dischezie, rectoragie sau diaree catamenială, cu impact semnificativ asupra funcției intestinale și a calității vieții cotidiene [30].

Endometrioza profundă colorectală nu poate fi evaluată adecvat exclusiv prin parametri anatomici sau imagistici, întrucât înțelegerea reală a bolii presupune integrarea dimensiunii subiective, legate de percepția durerii, limitările funcționale și impactul psihosocial. În lipsa unor instrumente validate și adaptate, evaluarea calității vieții a rămas fragmentară, cu accent predominant pe aspectele anatomice și chirurgicale. Conceptul de *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) oferă un cadru conceptual adecvat pentru evaluarea acestei dimensiuni, însă aplicarea sa în endometrioza profundă colorectală a fost mult timp limitată [31]. Discordanța dintre rezultatul anatomic al tratamentului și percepția subiectivă a stării de bine a constituit fundamentul ipotezei de lucru a prezentei teze.

Pornind de la această premisă, proiectul doctoral a fost structurat în trei direcții de cercetare complementare. Studiul 1 a avut ca obiectiv identificarea factorilor determinanți ai calității vieții postoperatorii prin integrarea unor variabile clinice și psihometrice într-o analiză comună. Secundar, am urmărit caracterizarea profilului clinic, demografic și chirurgical al pacientelor cu endometrioză colorectală. Ipoteza centrală a fost că endometrioza profundă colorectală exercită un impact major și multidimensional asupra vieții femeilor și că acest impact poate fi măsurat obiectiv prin utilizarea chestionarului SF-36.

În acest context, Studiul 2 a avut ca scop validarea chestionarului SF-36 pentru pacientele cu endometrioză colorectală, prin evaluarea validității, fiabilității și sensibilității la schimbare, în vederea utilizării sale ca instrument de referință pentru evaluarea HRQoL. Studiul 3 a analizat corelația dintre scorurile SF-36, intensitatea durerii evaluată prin VAS și simptomatologia digestivă,

cu scopul de a demonstra că ameliorarea calității vieții postoperatorii este posibilă chiar și în prezența unor disfuncții digestive reziduale.

Scopul general al tezei a fost realizarea unei evaluări comprehensive și obiectivate a calității vieții la pacientele cu endometrioză profundă colorectală tratate chirurgical, demonstrând că succesul terapeutic nu se reduce la excizia leziunilor sau la ameliorarea simptomelor obiective, ci se reflectă în recuperarea funcțională globală și în reconstrucția echilibrului biopsihosocial al pacientei, evaluată prin instrumente validate și sensibile.

Capitolul 4: Metodologia generală a cercetării

Cercetarea a fost concepută ca o analiză retrospectivă a datelor colectate prospectiv, desfășurată în cadrul Spitalului Universitar Rouen (Rouen, Franța), în perioada iunie 2009 – noiembrie 2016. Acest design de cohortă prospectivă analizată retrospectiv a permis obținerea unor date clinice colectate în timp real, ulterior evaluate sistematic, oferind o perspectivă longitudinală asupra evoluției postoperatorii a pacientelor cu endometrioză profundă colorectală.

Au fost incluse paciente diagnosticate cu endometrioză profundă cu localizare rectală sau sigmoidiană, la care tratamentul chirurgical a fost indicat pentru ameliorarea durerii și restabilirea funcției digestive. Intervențiile chirurgicale au fost realizate laparoscopic de o echipă multidisciplinară cu experiență în chirurgia endometriozei colorectale, într-un cadru universitar bazat pe principiile medicinei bazate pe dovezi.

Pacientele au fost înrolate în baza de date internațională *Centre d'Investigations et de Recherche sur l'Endométriose* (CIRENDO), o cohortă clinică prospectivă interregională care reunește cazuri tratate în centre universitare din Rouen, Lille, Amiens și Caen (Grupul G4), după obținerea consimțământului informat pentru utilizarea datelor în scop de cercetare. Această bază de date are ca scop centralizarea și standardizarea informațiilor clinice, chirurgicale și de calitate a vieții, facilitând dezvoltarea de cercetări multicentrice. Colectarea și stocarea datelor au fost realizate conform reglementărilor naționale privind protecția datelor, fiind autorizate de *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL) și *Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé* (CCTIRS), iar studiul a fost derulat conform protocolului aprobat (NCT02294825) și principiilor Declarației de la Helsinki.

Tehnica chirurgicală a fost adaptată extensiei leziunilor: shaving rectal pentru afectare superficială, rezecție discoidală pentru leziuni unifocale cu invazie parțială și rezecție segmentară rectosigmoidiană pentru infiltrații extinse sau stenozante.

Prin acest cadru metodologic s-a urmărit evaluarea integrată a impactului chirurgiei asupra calității vieții, incluzând atât dimensiunea obiectivă a actului operator, cât și dimensiunea subiectivă, psihometrică, a percepției stării de sănătate.

Selecția pacienților a fost realizată pe baza unor criterii prestabilite în protocolul CIRENDO, cu scopul asigurării omogenității lotului și validității interne a analizei. Au fost incluse paciente cu diagnostic histologic confirmat de endometrioză profundă colorectală, vârstă între 18 și 50 de ani, intervenție chirurgicală completă realizată în centrele participante și disponibilitatea datelor clinice complete.

Un criteriu esențial l-a reprezentat completarea integrală a chestionarelor de autoevaluare SF-36, *Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)*, *Knowles–Eccersley–Scott Symptom Questionnaire (KESS)* și VAS, administrate preoperator și la 12 luni postoperator.

Au fost excluse cazurile fără confirmare histologică, cele cu date incomplete sau pierdere la urmărire, pacientele cu patologii digestive cronice concomitente care ar fi putut influența scorurile GIQLI sau KESS, intervențiile chirurgicale realizate în afara centrelor G4, precum și pacientele însărcinate sau în perioada postpartum recentă.

Aplicarea acestor criterii a permis constituirea unui lot de paciente bine definit, reprezentativ pentru pacientele cu endometrioză profundă colorectală, reducând riscul de bias de selecție și permițând comparații valide între evaluările pre- și postoperatorii.

Datele au fost colectate prospectiv conform protocolului standardizat CIRENDO, utilizând fișe clinice structurate și chestionare validate.

Instrumentele utilizate pentru evaluarea calității vieții și a simptomatologiei au fost SF36, GIQLI, KESS și VAS, completate auto-administrate, sub supraveghere medicală minimă, pentru a asigura confidențialitatea și fidelitatea răspunsurilor. Chestionarele au fost administrate în două momente distincte: preoperator și la 12 luni postoperator. Pentru etapa de validare psihometrică a SF-36 a fost inclus un grup control format din femei sănătoase, fără endometrioză sau alte patologii cronice.

Analiza statistică a fost realizată utilizând programul IBM SPSS Statistics for Windows, versiunea 23.0, fiind aplicate metode descriptive, comparative și corelaționale adecvate obiectivelor fiecărui studiu. Detalierea testelor statistice utilizate este prezentată în capitolele dedicate analizelor individuale.

Principala limitare a studiului constă în absența unei analize separate a influenței complicațiilor postoperatorii, recurențelor sau sechelelor funcționale asupra scorurilor de calitate a vieții. Această abordare a fost deliberată, întrucât obiectivul central al cercetării a fost evaluarea validității, fiabilității și sensibilității la schimbare a chestionarului SF-36, precum și compararea calității vieții pre- și postoperator prin utilizarea mai multor instrumente validate.

Capitolul 5: Studiul 1 – Determinantele calității vieții postoperatorii la pacientele cu endometrioză colorectală: analiză multidimensională clinică și psihometrică

Acest studiu a pornit de la premisa că impactul endometriozei colorectale trebuie evaluat dincolo de dimensiunea strict anatomică, incluzând explicit percepția pacientei asupra bolii și asupra recuperării după intervenția chirurgicală. Calitatea vieții postoperatorii este influențată nu doar de excizia leziunilor, ci și de modul în care pacienta percepe durerea, de restabilirea funcției digestive și de echilibrul psihologic recâștigat, în condițiile în care un procent relevant de paciente raportează tulburări emoționale asociate durerii cronice și impactului asupra imaginii corporale și feminității [32].

Ipoteza de lucru a fost că pacientele cu endometrioză colorectală prezintă un profil clinic și psihologic particular, cu simptomatologie complexă, afectare pelvină multiplă și tulburări emoționale auto-raportate, iar tratamentul chirurgical determină reducerea durerii (VAS) și ameliorarea funcției digestive (GIQLI și KESS) la 12 luni postoperator. Obiectivele acestui demers au inclus evaluarea modificărilor postoperatorii ale intensității durerii și ale funcției digestive, prin analiza comparativă a scorurilor VAS, GIQLI și KESS înainte și după intervenția chirurgicală, aceste variații fiind utilizate ca indicatori obiectivi ai recuperării funcționale. În paralel, a fost realizată o descriere detaliată a profilului demografic și clinic al pacientelor cu endometrioză profundă colorectală, luând în considerare vârsta, indicele de masă corporală, antecedentele chirurgicale și tipul afectării anatomice. Severitatea bolii a fost apreciată prin scorul rAFS, iar distribuția leziunilor endometriozeice la nivelul organelor pelvine a fost analizată sistematic. Totodată, a fost evaluată prevalența tulburărilor emoționale auto-raportate, precum și asocierea acestora cu simptomatologia digestivă.

Analiza a inclus 488 paciente din baza de date CIRENDO, cu diagnostic histologic confirmat de endometrioză profundă colorectală și urmărire completă la 12 luni. Distribuția vârstei a fost aproape gaussiană, cu un maxim în jurul a 32–33 ani; 68% dintre paciente au avut 26,4–39,4 ani, iar 95% s-au încadrat între 19,9 și 45,9 ani (interval total 18–50 ani). În lot, 30,7% au fost fumătoare, iar majoritatea (70,7%) au avut $IMC \leq 24,9$ kg/m². Tulburările psihice autoraportate au fost prezente la 29,1% dintre paciente, cel mai frecvent anxietatea (21,7%), urmată de tulburări de somn (16,2%), depresie (10,0%) și atacuri de panică (6,8%). Peste jumătate dintre paciente (56,6%) au avut antecedente de intervenții ginecologice, predominant laparoscopice. Dismenoreea a fost raportată de 97,7%, dispareunia de 76,2%, iar infertilitatea de 34,2%. Scorurile rAFS s-au concentrat în intervale sugestive pentru forme severe, cu afectare extinsă și implicarea mai multor organe.

Din perspectiva intervenției, 90,2% dintre cazuri au fost operate laparoscopic. Obliterarea totală a fundului de sac Douglas a fost la 56,4% dintre paciente și parțială la 30,9% dintre paciente. Adezioliza a fost necesară la 92,4% dintre paciente, cel mai frecvent rectovaginală (85,2%). Leziunile intestinale au fost predominant rectale (87,9%) și sigmoidiene (49,0%). Intervenții digestive asociate au fost efectuate la 83,6% dintre paciente; cele mai frecvente tehnici au fost shaving rectal (33,4%), rezecția segmentară colorectală (25,0%) și excizia discoidală (11,3%). Stome temporare au fost utilizate selectiv (colostomie 11,3%, ileostomie 2,9%). Proceduri la nivelul tractului urinar au fost necesare la 15,0%. Complicațiile postoperatorii au avut o incidență totală sub 15%, cele mai frecvente fiind fistulele ureterale (7%) și fistulele digestive (2,2%).

Comparativ pre- și postoperator, la 12 luni, utilizând testul t pentru eșantioane pereche, scorurile KESS și GIQLI s-au ameliorat semnificativ ($p < 0,001$), iar dismenoreea a scăzut semnificativ indiferent de utilizarea tratamentului analgezic ($p < 0,001$). Dispareunia s-a redus semnificativ doar la pacientele fără tratament preoperator ($p < 0,001$), în timp ce la cele cu tratament valorile au rămas stabile ($p = 0,657$). VAS dismenoree fără tratament a scăzut de la 8,4 la 2,1 ($p < 0,001$), iar cu tratament de la 4,7 la 2,9 ($p < 0,001$). VAS dispareunie fără tratament a scăzut de la 5,6 la 1,9 ($p < 0,001$), în timp ce cu tratament a variat ne semnificativ (4,0 la 3,8; $p = 0,657$). Scorul KESS a scăzut de la 10,6 la 9,1 ($p < 0,001$), iar scorul GIQLI a crescut de la 76,6 la 90,5 ($p < 0,001$).

În concluzie, studiul arată că la un an după chirurgia pentru endometrioză colorectală se observă ameliorarea semnificativă a durerii și îmbunătățirea funcției digestive, reflectate prin scăderea VAS și KESS și creșterea GIQLI, susținând utilitatea combinată a acestor instrumente în evaluarea multidimensională postoperatorie. Rezultatele sugerează că succesul terapeutic trebuie apreciat nu doar prin parametri anatomici, ci și prin indicatori funcționali și psihometrici, deși persistența unor tulburări reziduale la un număr redus de paciente indică existența unor mecanisme funcționale și psihologice incomplet corectabile chirurgical, motiv pentru care analiza validării instrumentelor de evaluare a calității vieții este continuată în Studiul 2.

Capitolul 6: Studiul 2 – Validarea chestionarului SF-36 în endometrioza colorectală și analiza comparativă pre- și postoperatorie a calității vieții la această categorie de paciente

Studiul 2 a fost inițiat pentru a valida și a evalua utilitatea chestionarului SF-36 ca instrument de apreciere a calității vieții la pacientele tratate chirurgical pentru endometrioză profundă colorectală, în limba franceză. Demersul a avut ca punct de plecare necesitatea confirmării fiabilității și consistenței interne ale SF-36 într-o populație afectată de o patologie complexă, cu impact major asupra stării de bine fizice și psihologice. La momentul demarării cercetării, literatura nu furniza date

relevante privind aplicabilitatea SF-36 în limba franceză, în endometrioză, iar lipsa unei validări și a demonstrării reproductibilității în endometrioza colorectală reprezenta un obstacol metodologic pentru evaluarea comparativă a rezultatelor terapeutice, în condițiile în care aprecierea subiectivă a calității vieții rămânea dependentă de instrumente utilizate în alte patologii.

În acest context, studiul a urmărit două direcții principale: (1) analiza fiabilității interne a SF-36 și (2) compararea scorurilor SF-36 la pacientele cu endometrioză colorectală (preoperator și la un an postoperator) cu cele ale unui grup control sănătos, pentru a aprecia impactul intervenției asupra componentelor fizice și mentale ale calității vieții. Ipoteza de lucru a fost că SF-36 este un instrument valid și sensibil la modificările clinice postoperatorii, reflectând îmbunătățirile fizice și psihologice după chirurgia endometriozei colorectale. Am presupus, de asemenea, că scorurile preoperatorii sunt semnificativ mai scăzute față de grupul control pentru ambele componente (fizică și mintală), iar diferențele se reduc la un an postoperator, odată cu ameliorarea durerii și a funcției digestive. Obiectivul general a fost evaluarea validității psihometrice și a sensibilității clinice a SF-36, precum și estimarea contribuției chirurgiei laparoscopice la restabilirea calității vieții fizice și mintale, prin comparație directă cu un grup control, în vederea diferențierii impactului bolii de elementele legate de percepția subiectivă sau adaptarea postoperatorie.

Studiul 2 a fost proiectat ca analiză retrospectivă a datelor colectate prospectiv, cu componentă de validare, utilizând același lot de 488 de paciente din Studiul 1, diagnosticate cu endometrioză profundă cu afectare colorectală și operate în cadrul Spitalului Universitar Rouen (Franța), între iunie 2009 și noiembrie 2016, intervențiile fiind realizate de o echipă multidisciplinară, predominant laparoscopic. Pacientele proveneau din baza CIRENDO, cohortă prospectivă cu date standardizate privind diagnosticul, tratamentul și urmărirea postoperatorie. Selecția a inclus doar cazurile cu date complete preoperator și la un an postoperator, inclusiv chestionarele de calitate a vieții completate integral.

Criteriile de includere au fost confirmarea histopatologică a endometriozei profunde rectale/rectosigmoidiene, completarea chestionarului SF-36 preoperator și la 12 luni postoperator și disponibilitatea datelor clinice complete; au fost excluse cazurile cu date incomplete sau chestionare neconcordante. Pentru raportarea la un reper de normalitate, a fost utilizat un grup control de femei sănătoase (25–34 ani), fără endometrioză, patologie digestivă cronică sau intervenții pelvine, inclus exclusiv pentru comparația scorurilor SF-36.

SF-36 (instrument multidimensional pentru HRQoL) a fost analizat pe cele opt domenii: funcționare fizică (FF), rol limitare fizică (R(L)F), durere corporală (DC), percepție generală a sănătății (SG), vitalitate (VT), funcționare socială (FS), rol limitare emoțională (R(L)E) și sănătate mintală (SM), precum și pe scorurile compozite ale componentei fizice (SCF) și mintale (SCM), fiecare domeniu fiind scalat 0–100 (valori mai mari = calitate a vieții mai bună). Fiabilitatea și consistența internă au fost

evaluate prin corelații item-scale (considerate satisfăcătoare $>0,40$), validitate discriminantă (scaling success rate) și coeficientul Cronbach α (acceptabil $\geq 0,70$), aplicate atât pe setul preoperator, cât și pe cel postoperator, pentru a evalua stabilitatea și sensibilitatea la schimbare. Sensibilitatea clinică a SF-36 a fost analizată prin compararea scorurilor preoperator vs. 12 luni postoperator și raportarea la grupul control. Analizele statistice au utilizat medie \pm deviație standard (DS), test t pentru eșantioane pereche (pre vs. post) și test t pentru eșantioane independente (paciente vs. control), prag de semnificație $p < 0,05$ și interval de confidență CI 95%, cu IBM SPSS v23.0.

Toate cele opt domenii SF-36 au demonstrat consistență internă bună preoperator și la un an postoperator, cu valori Cronbach α ridicate, multe domenii prezentând creșteri postoperator, în special pentru R(L)F și R(L)E. Rata de succes a scalării a fost constant înaltă pentru toate domeniile (97,7%–99,8%), susținând performanța metrică stabilă a instrumentului. Consistența internă a subscalelor (Cronbach α) a fost foarte bună încă din preoperator (interval 0,750–0,922) și s-a menținut/îmbunătățit postoperator (0,818–0,921), cu valori ridicate raportate pentru DC, FF și SM. În analiza itemilor, s-a observat o creștere globală a omogenității postoperator, cu îmbunătățiri notabile pentru R(L)F, DC și SM. Rata de succes a scalării a rămas foarte ridicată înainte și după intervenție, cu o ușoară scădere doar pentru VT (98,8% la 97,7%).

La 12 luni postoperator s-au înregistrat îmbunătățiri semnificative în toate cele opt domenii și în scorurile compozite ($p < 0,001$). Au crescut: FF (69,8→82,8), R(L)F (41,5→68,4), DC (44,4→69,8), SG (48,1→60,4), VT (35,6→45,8), FS (51,9→70,4), R(L)E (47,7→68,5), SM (45,9→57,9). Scorurile sintetice au evidențiat creșteri consistente: SCF (50,9→70,4) și SCM (45,3→60,6), ambele cu $p < 0,001$. Deși valorile postoperatorii au rămas sub nivelurile normative ale grupului control, tendința generală a fost de apropiere de valorile acestuia. Diferențele medii au arătat cele mai mari creșteri pentru R(L)F (+26,9) și DC (+25,4), urmate de R(L)E (+20,8) și FS (+18,5), iar creșteri mai moderate pentru FF (+13,1), SG (+12,3), SM (+12,0) și VT (+10,2); SCF a crescut cu +19,5, iar SCM cu +15,3 ($p < 0,001$).

În contextul utilizării largi a SF-36 în evaluarea calității vieții, rezultatele acestui studiu susțin robustețea instrumentului în populația cu endometrioză colorectală, prin valori Cronbach α peste pragul acceptabil pentru toate dimensiunile, atât preoperator, cât și postoperator. În analiza de față, creșterile semnificative ale SCF și SCM (50,9→70,4; respectiv 45,3→60,6) confirmă ameliorarea percepută a stării generale după intervenție. La nivelul domeniilor, cele mai ample modificări la 12 luni au fost înregistrate pentru rolul fizic, rolul emoțional și durere, domenii care aveau scoruri preoperatorii reduse, iar evoluția globală a scorurilor indică o îmbunătățire multidimensională a HRQoL la pacientele operate. În plus, concordanța direcției schimbărilor între domenii și scorurile compozite a susținut coerența modificărilor postoperatorii și utilitatea SF-36 pentru evaluarea acestei populații.

Studiul 2 demonstrează că SF-36 are o structură psihometrică stabilă și o consistență internă adecvată la pacientele cu endometrioză profundă colorectală, confirmându-i fiabilitatea și utilitatea pentru evaluarea HRQoL înainte și după tratamentul chirurgical. Utilizarea unui grup control sănătos a permis contextualizarea diferențelor față de populația generală și a evidențiat că, deși scorurile postoperatorii nu ating valorile normative, evoluția la 12 luni este net favorabilă în toate domeniile. Prin validarea formală a SF-36 în această populație, studiul oferă un cadru metodologic pentru standardizarea evaluării calității vieții în endometrioza colorectală și susține integrarea instrumentelor validate în aprecierea beneficiilor reale ale intervenției asupra dimensiunilor fizice și mentale.

Capitolul 7: Studiul 3 – Analiza corelației dintre intensitatea durerii și calitatea vieții după chirurgia endometriozei colorectale și impactul tulburărilor digestive asupra recuperării postoperatorii

Studiul 3 a fost construit pornind de la observația că, în endometrioza profundă colorectală, durerea (dismenoreea și dispareunia) reprezintă determinantul major al deteriorării calității vieții. Deși ameliorarea simptomelor după chirurgie este bine documentată, relația dintre intensitatea durerii și dimensiunile HRQoL evaluate prin SF-36 este mai puțin explorată. În plus, practica clinică a evidențiat situații în care unele paciente raportează o îmbunătățire globală a calității vieții în ciuda persistenței sau chiar agravării simptomelor digestive postoperatorii, sugerând că funcția digestivă nu explică singură, modelul recuperării. Ipoteza de lucru a fost că reducerea durerii postoperatorii se corelează direct cu creșterea scorurilor în toate domeniile SF36 (componenta fizică și mintală) și că o deteriorare a funcției digestive (KESS mai mare, GIQLI mai mic) nu anulează beneficiul global asupra HRQoL, durerea rămânând factor dominant. Obiectivele au inclus evaluarea corelațiilor dintre VAS (dismenoree/dispareunie) și domeniile SF-36 pre- și postoperator, identificarea domeniilor cele mai sensibile la modificările durerii și analiza evoluției HRQoL în subgrupuri cu scoruri KESS sau GIQLI înrăutățite, pentru explicarea „paradoxului” clinic al recuperării.

Analiza a utilizat aceeași cohortă CIRENDO (488 paciente operate pentru endometrioză profundă colorectală), cu loturi ajustate în funcție de completarea chestionarelor și de prezența simptomelor, înainte și la un an postoperator. Relația dintre durere și HRQoL a fost evaluată prin coeficientul de corelație Pearson între VAS și cele opt domenii SF-36 (și componentele sintetice), stratificat în funcție de utilizarea tratamentului analgezic/hormonal. A doua direcție a vizat impactul tulburărilor digestive: au fost analizate separat pacientele cu scor KESS agravat postoperator (n=149) și pacientele cu scor GIQLI deteriorat la un an (n=104), comparând scorurile SF-36 pre- vs postoperator prin test t pentru eșantioane perechi, cu CI 95% și prag $p < 0,05$. Analizele au fost realizate în IBM SPSS v23.0.

Analiza Pearson a arătat corelații negative între intensitatea dismenoreei și toate domeniile SF-36, atât preoperator, cât și la un an postoperator, relațiile fiind, în general, mai puternice postoperator. Pentru dismenoree, corelațiile cu domeniile fizice (de exemplu FF, R(L)F, DC) și cu scorurile compozite (SCF, SCM) au fost semnificative, indicând că pacientele la care persistă durerea menstruală, prezintă o asociere mai clară între durere și funcționarea globală. Pentru dispareunie, corelațiile au fost mai modeste preoperator și au devenit mai evidente postoperator, în special pentru unele domenii (de exemplu FS, SG) și pentru scorurile compozite, sugerând că reducerea durerii la contactul sexual se reflectă în îmbunătățiri ale dimensiunilor fizice și psihosociale. În ansamblu, toate domeniile SF-36 s-au corelat negativ cu dismenoreea (cu și fără tratament) și cu dispareunia (în special fără tratament), iar în subgrupul cu dispareunie sub tratament au existat corelații semnificative selectiv cu anumite domenii.

În analiza simptomatologiei digestive, 30,5% (n=149) au avut agravarea KESS; totuși, în acest subgrup s-au înregistrat îmbunătățiri semnificative în toate domeniile SF-36 la un an postoperator, $p < 0.001$, CI 95% (ex.: FF 57,7→78,5; R(L)F 42,8→61,7; DC 47,3→65,7; SG 49,5→55,9; FS 55,2→68,5; R(L)E 52,8→68,9; SM 48,5→57; SCF 52,7→65,5; SCM 48,7→59,5), $p = 0.002$, CI=95% (VT 38,2→43,4), cu amplitudini mai reduse decât la întreaga cohortă. Pentru GIQLI, 21,3% (n=104) paciente au prezentat deteriorare; în acest subgrup, majoritatea domeniilor SF-36 au avut variații fără semnificație statistică, iar creșteri semnificative au fost observate doar pentru DC ($p = 0,006$) și SCF ($p = 0,047$).

Rezultatele indică o ameliorare generală a scorurilor funcționale digestive în cohortă, dar și o evoluție heterogenă postoperator, cu un subgrup în care simptomele digestive se agravează. În același timp, analiza a susținut ideea că îmbunătățirea HRQoL după tratament nu depinde exclusiv de optimizarea funcției intestinale, întrucât chiar și la pacientele cu KESS crescut sau GIQLI redus postoperator, scorurile SF-36 pot crește față de preoperator. Acest aspect sugerează că reducerea durerii pelvine poate compensa, în percepția globală a pacientei, persistența unor tulburări de tranzit. Totodată, se subliniază necesitatea unei abordări terapeutice personalizate și multidisciplinare, având în vedere complexitatea interacțiunilor dintre durere, funcția digestivă și dimensiunile psihosociale ale recuperării [33].

Studiul 3 arată că scăderea durerii (VAS dismenoree/dispareunie) se asociază cu creșterea scorurilor în domeniile SF-36 și confirmă rolul durerii ca determinant major al funcționării fizice și psihosociale. Deși evoluția funcției digestive după chirurgie este variabilă și există cazuri cu agravarea KESS sau scăderea GIQLI, beneficiile globale asupra HRQoL rămân vizibile, sugerând predominanța ameliorării durerii în percepția recuperării. Utilizarea combinată a VAS, KESS, GIQLI și SF-36 permite o evaluare standardizată și multidimensională a progresului postoperator.

Capitolul 8: Concluzii și contribuții personale

Endometrioza profundă colorectală este o patologie severă, potențial invalidantă, caracterizată prin durere pelvină, disfuncții digestive și afectarea marcată a calității vieții. Prezenta teză reunește trei studii clinice observaționale desfășurate pe o cohortă prospectivă de 488 de paciente, care evaluează multidimensional impactul bolii și al tratamentului chirurgical asupra durerii, simptomelor digestive și calității vieții legate de sănătate (HRQoL). Rigoarea metodologică este susținută de monitorizarea standardizată pre- și postoperatorie, dimensiunea mare a lotului, validarea chestionarului SF-36 în această populație și utilizarea unor analize statistice adecvate.

Studiul 1 și-a atins obiectivul de a caracteriza profilul clinic și funcțional al pacientelor cu endometrioză profundă colorectală. Analiza cohorței a evidențiat severitatea simptomatologiei dureroase și digestive și a demonstrat, prin comparația scorurilor VAS, KESS și GIQLI pre- și postoperator, o ameliorare funcțională semnificativă la un an după intervenția chirurgicală.

În cadrul Studiului 2, utilizarea chestionarului SF-36 a permis o evaluare standardizată și validată a calității vieții la pacientele cu endometrioză profundă colorectală. Analizele psihometrice au evidențiat o consistență internă bună și o structură stabilă a domeniilor, atât preoperator, cât și la un an postoperator. Evoluția scorurilor SF-36 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a dimensiunilor fizice și mintale ale calității vieții după tratamentul chirurgical, confirmând sensibilitatea instrumentului la modificările clinice și relevanța sa pentru monitorizarea recuperării postoperatorii în această patologie.

Analiza realizată în Studiul 3 a evidențiat rolul central al durerii pelvine în modelarea percepției calității vieții la pacientele operate pentru endometrioză colorectală. Corelațiile semnificative dintre scorurile VAS și toate domeniile SF-36, observate atât înainte, cât și după intervenția chirurgicală, indică faptul că intensitatea durerii reprezintă principalul determinant al HRQoL. În același timp, persistența sau agravarea simptomelor digestive a avut un impact negativ asupra unor dimensiuni ale calității vieții, fără a compromite însă beneficiul global al chirurgiei, sugerând că ameliorarea durerii rămâne factorul dominant în percepția recuperării postoperatorii.

În ansamblu, rezultatele susțin beneficiul global al tratamentului chirurgical și necesitatea unei abordări multidisciplinare, precum și importanța evaluării standardizate prin instrumente validate (VAS, KESS, GIQLI, SF-36), conturând direcții viitoare de cercetare privind urmărirea pe termen lung și personalizarea strategiilor terapeutice.

Contribuții personale

Partea generală a tezei a constat într-o analiză aprofundată și multidisciplinară a literaturii de specialitate privind endometrioza profundă cu localizare colorectală. Au fost revizuite mecanismele fiziopatologice ale bolii, cu accent pe etiopatogenia fibrozei, a durerii cronice și a infertilității, precum și metodele actuale de stadializare și clasificare. De asemenea, au fost analizate instrumentele validate de evaluare a calității vieții, evidențiind impactul chirurgiei endometriozei asupra dimensiunilor funcționale, psihosociale și reproductive. A fost abordată și influența bolii asupra fertilității și evoluției sarcinii. Acest demers a constituit baza teoretică pentru dezvoltarea cercetării clinice și formularea unor ipoteze orientate către o abordare centrată pe pacientă. Astfel, am inclus ca elemente de originalitate:

- a. Un articol de tip *Review* referitor la răsunetul endometriozei profunde asupra sarcinii demonstrat prin consecințele materno-fetale și mecanismele fiziopatologice ale acestora (Referința bibliografică 360);
- b. Impactul endometriozei profunde asupra calității vieții a fost analizat dintr-o perspectivă integrativă, cu accent pe durerea severă și consecințele sale fizice și psiho-emoționale, ilustrate printr-un articol original de tip *case report* ce descrie utilizarea excesivă a căldurii ca metodă de automedicare a durerii pelvine, complicată cu *erythema ab igne* (Referința bibliografică 252). Acest caz evidențiază riscurile durerii cronice necontrolate și necesitatea unei abordări terapeutice multidisciplinare, incluzând componente educaționale și psihologice.
- c. Figurile 1.1-1.6 reprezintă creații proprii, originale, create cu soft-ul BioRender.

Contribuțiile personale ale tezei de doctorat constau în 3 studii originale, publicate în cadrul articolului original cu Referința bibliografică 401:

1. În primul studiu am investigat factorii determinanți ai calității vieții postoperatorii la pacientele cu endometrioza profundă colorectală. Am definit caracteristicile clinice și paraclinice ale coortei de 488 de paciente după criteriile de includere și excludere, am realizat analiza statistică, cu tabele, grafice și figuri și am demonstrat că:
 - a. Am demonstrat o scădere semnificativă a scorurilor VAS postoperator prin Testul T pentru eșantioane pereche: pentru dismenoree fără tratament, de la media 8,4 la 2,1 ($p < 0.001$), cu tratament de la media 4,7 la 2,9 ($p < 0.001$), interval de confidență de 95% (CI 95%) (Subcapitolul 5.3.4);
 - b. Am demonstrat o scădere semnificativă a scorurilor VAS postoperator prin Testul T pentru eșantioane pereche: pentru dispareunie fără tratament, de la media 5,6 la 1,9 ($p < 0.001$), interval

de confidență de 95% (CI 95%), confirmând eficiența intervenției chirurgicale asupra simptomelor dureroase (Subcapitolul 5.3.4);

- c. Scorul mediu KESS a scăzut de la 10,6 la 9,1 ($p < 0.001$), interval de confidență de 95% (CI 95%), indicând o îmbunătățire importantă a simptomelor de constipație (Subcapitolul 5.3.4);
- d. Scorul mediu GIQLI a crescut semnificativ de la 76,6 la 90,5 ($p < 0.001$), interval de confidență de 95% (CI 95%), reflectând un progres global semnificativ în percepția calității vieții după tratament (Subcapitolul 5.3.4);

2. În studiul 2 am realizat validarea chestionarului SF-36 în rândul pacientelor cu endometrioză profundă colorectală, fiind pentru prima dată când acest instrument de evaluare a calității vieții a fost aplicat și verificat în mod formal în această patologie. Studiul a confirmat că SF-36 este un instrument fiabil și sensibil la modificările postoperatorii, evidențiind creșteri semnificative ale scorurilor calității vieții la un an după chirurgie în majoritatea domeniilor evaluate. Am demonstrat că:

- a. Prin analiza statistică a consistenței interne a chestionarului am folosit coeficientul Cronbach's α , care a variat între 0.75 și 0.92 preoperator și între 0.82 și 0.92 postoperator. Cele mai mari valori au fost înregistrate în domeniile FF (0.922 pre/0.921 post), DC (0.850/0.910) și SM (0.865/0.890), confirmând o fidelitate internă foarte bună în acești parametri. Domeniile cu valori mai reduse, R(L)F, R(L)E, au rămas totuși în intervale acceptabile (0.75–0.89), susținând utilizabilitatea instrumentului în context clinic (Subcapitolul 6.3.1);
- b. Am realizat analiza comparativă pre- și postoperatorie a scorurilor SF-36, utilizând Testul T pentru eșantioane pereche, observând creșteri semnificative statistice ($p < 0.001$), cu interval de confidență de 95% (CI 95%), în toate cele opt domenii (Subcapitolul 6.3.2);
- c. Scalele compozite au arătat de asemenea îmbunătățiri majore: SCF a crescut cu 19.5 puncte, iar SCM cu 15.3 puncte (ambele $p < 0.001$), interval de confidență de 95% (CI 95%), sugerând un impact chirurgical semnificativ atât asupra dimensiunilor fizice cât și asupra celor psihologice ale calității vieții (Subcapitolul 6.3.2);
- d. Compararea scorurilor postoperatorii cu normele populației franceze (ca reper extern) a demonstrat o apropiere notabilă în toate domeniile, indicând o restabilire funcțională și psihologică relevantă la un an după tratament (Subcapitolul 6.3.2);

3. În studiul 3 am analizat relația dintre reducerea intensității durerii și îmbunătățirea calității vieții, precum și influența eventualelor tulburări digestive reziduale asupra recuperării postoperatorii și am demonstrat că pacientele prezintă o percepție generală pozitivă semnificativă asupra stării lor generale:

- a. Am constatat o corelație directă între scăderea scorurilor VAS pentru durere (dismenoree și dispareunie) și creșterea scorurilor în toate cele opt domenii ale SF-36, cu valori ale coeficienților Pearson între 0.25 și 0.41 ($p < 0.001$), confirmând rolul central al ameliorării durerii în refacerea stării de bine (Subcapitolul 7.3.1);
- b. Totodată, am remarcat că în ciuda faptului că un subgrup de paciente a prezentat o agravare a simptomelor de tranzit intestinal (reflectată prin scoruri KESS mai mari sau GIQLI mai mici), calitatea globală a vieții s-a ameliorat per ansamblu la un an postoperator (Subcapitolul 7.3.2);
- c. La paciențele cu scor KESS înrăutățit, toate domeniile SF-36 au prezentat creșteri semnificativ statistice ($p < 0.001$), cu excepția domeniului VT cu $p = 0.002$ (Subcapitolul 7.3.2);
- d. Am observat că în ciuda scorului GIQLI înrăutățit, domeniile DC și SCF au prezentat îmbunătățire semnificativ statistică, respectiv $p < 0.006$ și $p < 0.047$ (Subcapitolul 7.3.2);

Bibliografie selectivă

- [1] Vigano P, Candiani M, Monno A, Giacomini E, Vercellini P, Somigliana E. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Hum Reprod.* 2018 Mar 1;33(3):347-352. doi: 10.1093/humrep/dex354. PMID: 29206943.
- [2] Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life.* 2014 Sep 15;7(3):349-57. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25408753; PMCID: PMC4233437.
- [3] Nadă ES, Coroleucă CA, Coroleucă CB, Brătilă E. Reproductive outcome after in vitro fertilization in endometriosis - key factors and implications. *J Med Life.* 2024 Mar;17(3):334340. doi: 10.25122/jml-2024-0114. PMID: 39044926; PMCID: PMC11262606.
- [4] **Scurtu F**, Scurtu LG, Baușic AIG, Petca A, Mehedișu C. Erythema ab igne-A Potential Cutaneous Marker of Chronic Heat Use in Patients with Endometriosis: A Narrative Literature Review and a Case Report. *Life (Basel).* 2025 Sep 29;15(10):1533. doi: 10.3390/life15101533. PMID: 41157206; PMCID: PMC12565542.
- [5] Baușic AIG, **Scurtu F**, Manu A, Matasariu DR, Brătilă E. Gut Microbiota Dysbiosis in Endometriosis: A Potential Link to Inflammation and Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2025 May 27;26(11):5144. doi: 10.3390/ijms26115144. PMID: 40507956; PMCID: PMC12153989.
- [6] Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006 Nov;86(5):1296-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.054. PMID: 17070183.
- [7] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.
- [8] 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>.
- Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018 Sep;24(9):748-762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30054239.
- [9] Taylor, R.N.; Yu, J.; Torres, P.B.; Schickedanz, A.C.; Park, J.K.; Mueller, M.D.; Sidell, N. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2009, 16, 140–146.

- [10] Irvine KM, Banh X, Gadd VL, Wojcik KK, Ariffin JK, Jose S, Lukowski S, Baillie GJ, Sweet MJ, Powell EE. CRIG-expressing peritoneal macrophages are associated with disease severity in patients with cirrhosis and ascites. *JCI Insight*. 2016 Jun 2;1(8):e86914. doi: 10.1172/jci.insight.86914. PMID: 27699269; PMCID: PMC5033947.
- [11] Hogg C, Panir K, Dhimi P, Rosser M, Mack M, Soong D, Pollard JW, Jenkins SJ, Horne AW, Greaves E. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6):e2013776118. doi: 10.1073/pnas.2013776118. PMID: 33536334; PMCID: PMC8017702.
- [13] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Immunopathogenesis of pelvic endometriosis: role of hepatocyte growth factor, macrophages and ovarian steroids. *Am J Reprod Immunol*. 2008 Nov;60(5):383-404. doi: 10.1111/j.16000897.2008.00643.x. PMID: 19238747.
- [14] Khan KN, Kitajima M, Inoue T, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. 17 β -estradiol and lipopolysaccharide additively promote pelvic inflammation and growth of endometriosis. *Reprod Sci*. 2015 May;22(5):585-94. doi: 10.1177/1933719114556487. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355803; PMCID: PMC4519769.
- [15] Gou Y, Li X, Li P, Zhang H, Xu T, Wang H, Wang B, Ma X, Jiang X, Zhang Z. Estrogen receptor β upregulates CCL2 via NF- κ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2019 Apr 1;34(4):646-658. doi: 10.1093/humrep/dez019. PMID: 30838396.
- [16] Wu MH, Shoji Y, Wu MC, Chuang PC, Lin CC, Huang MF, Tsai SJ. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol*. 2005 Oct;167(4):1061-9. doi: 10.1016/S00029440(10)61195-9. PMID: 16192641; PMCID: PMC1603672.
- [17] Weng LC, Hou SH, Lei ST, Peng HY, Li MQ, Zhao D. Estrogen-regulated CD200 inhibits macrophage phagocytosis in endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2020 Apr;138:103090. doi: 10.1016/j.jri.2020.103090. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32014721.
- [18] Liu Y, Wang J, Zhang X. An Update on the Multifaceted Role of NF-kappaB in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2022 Jul 4;18(11):4400-4413. doi: 10.7150/ijbs.72707. PMID: 35864971; PMCID: PMC9295070.
- [19] Wang X, Jia Y, Li D, Guo X, Zhou Z, Qi M, Wang G, Wang F. The Abundance and Function of Neutrophils in the Endometriosis Systemic and Pelvic Microenvironment. *Mediators Inflamm*. 2023 Jan 31;2023:1481489. doi: 10.1155/2023/1481489. PMID: 36762287; PMCID: PMC9904898.

- [20] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*. 2007 Jun;170(6):1807-16. doi: 10.2353/ajpath.2007.070112. PMID: 17525249; PMCID: PMC1899462.
- [21] Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Mar;27(3):399-408. doi: 10.1089/jwh.2017.6397. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29064316.
- [22] Stull DE, Wasiak R, Kreif N, Raluy M, Colligs A, Seitz C, Gerlinger C. Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res*. 2014 Feb;23(1):103-17. doi: 10.1007/s11136-013-0442-5. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23851974; PMCID: PMC3929048. [23] França PRC, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules*. 2022 Jun 23;27(13):4034. doi: 10.3390/molecules27134034. PMID: 35807280; PMCID: PMC9268675.
- [24] Noditi AR, Bostan IS, **Scurtu F**, Ionescu D, Mehedintu AM, Petca A, Mehedintu C, Bostan M, Rotaru AM. Analysis of the Biopsychosocial Impacts Associated with Endometriosis to Improve Patient Care. *J Clin Med*. 2025 Mar 21;14(7):2158. doi: 10.3390/jcm14072158. PMID: 40217609; PMCID: PMC11989268.
- [25] Comptour A, Pereira B, Lambert C, Chauvet P, Grémeau AS, Pouly JL, Canis M, Bourdel N. Identification of Predictive Factors in Endometriosis for Improvement in Patient Quality of Life. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Mar-Apr;27(3):712-720. doi: 10.1016/j.jmig.2019.05.013. Epub 2019 May 27. PMID: 31146030.
- [26] Baușic A, Coroleucă C, Coroleucă C, Comandașu D, Matasariu R, Manu A, **Fricu F**, Mehedintu C, Brătilă E. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 21;12(7):1767. doi: 10.3390/diagnostics12071767. PMID: 35885670; PMCID: PMC9315729.
- [27] **Fricu F**, Carp-Veliscu A, Petca A, Badiu DC, Bratila E, Cirstoiu M, Mehedintu C. Maternal-Fetal Outcomes in Women with Endometriosis and Shared Pathogenic Mechanisms. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 17;57(11):1258. doi: 10.3390/medicina57111258. PMID: 34833476; PMCID: PMC8625694.
- [28] Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017 Dec;108(6):886-894. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.026. PMID: 29202963.
- [29] Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2017 Jan;35(1):5-24. doi: 10.1055/s-0036-1597127. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28076877.

- [30] Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril*. 2017 Dec;108(6):931-942. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.006. PMID: 29202966.
- [31] Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Mar;27(3):399-408. doi: 10.1089/jwh.2017.6397. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29064316.
- [32] Ceccaroni M, Baggio S, Capezzuoli T, Albanese M, Mainardi P, Zorzi C, Foti G, Barra F. Conservative Management of Bowel Endometriosis: Cross-Sectional Analysis for Assessing Clinical Outcomes and Quality-of-Life. *J Clin Med*. 2024 Nov 1;13(21):6574. doi: 10.3390/jcm13216574. PMID: 39518715; PMCID: PMC11546428.
- [33] Mehedintu C, **Fricu F***, Brinduse LA, Carp-Veliscu A, Bratila E, Henrietier C, Roman H. Postoperative Assessment of the Quality of Life in Patients with Colorectal Endometriosis. *J Clin Med*. 2021 Nov 8;10(21):5211. doi: 10.3390/jcm10215211. PMID: 34768731; PMCID: PMC8585048.

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

• Articole/studii in extenso publicate în reviste cotate ISI cu IF (Impact Factor) indexate în Web of Science și PubMed - autor principal:

- 1 **Fricu F**, Carp-Veliscu A, Petca A, Badiu DC, Bratila E, Cirstoiu M, Mehedintu C.
Maternal-Fetal Outcomes in Women with Endometriosis and Shared Pathogenic Mechanisms. *Medicina* (Kaunas). 2021 Nov 17;57(11):1258. doi: 10.3390/medicina57111258. PMID: 34833476; PMID: PMC8625694; FI=2,948, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8625694/> (Capitolul 2, pag. 44)
- 2 **Scurtu F**, Scurtu LG, Baușic AIG, Petca A, Mehedințu C. Erythema ab igne-A Potential Cutaneous Marker of Chronic Heat Use in Patients with Endometriosis: A Narrative Literature Review and a Case Report. *Life* (Basel). 2025 Sep 29;15(10):1533. doi: 10.3390/life15101533. PMID: 41157206; PMID: PMC12565542. FI=3,4, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12565542/> (Capitolul 1 , pag. 35)
- 3 Mehedințu C, **Fricu F***, Brîndușe LA, Carp-Velișcu A, Brătilă E, Hennetier C, Roman H. Postoperative Assessment of the Quality of Life in Patients with Colorectal Endometriosis. *J Clin Med*. 2021 Nov 8;10(21):5211. doi: 10.3390/jcm10215211. PMID: 34768731; PMID: PMC8585048. FI=4,964, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8585048/> (Capitolele 3-7, pag. 45-129)

• Articole/studii in extenso publicate în reviste cotate ISI cu IF (Impact Factor) indexate în Web of Science și PubMed - co-autor:

- 1 Baușic A, Coroleucă C, Coroleucă C, Comandașu D, Matasariu R, Manu A, **Fricu F**, Mehedințu C, Brătilă E. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis. *Diagnostics* (Basel). 2022 Jul 21;12(7):1767. doi: 10.3390/diagnostics12071767. PMID: 35885670; PMID: PMC9315729. FI=3,6. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9315729/> (Capitolul 3, pag. 45)
- 2 Baușic AIG, **Scurtu F**, Manu A, Matasariu DR, Brătilă E. Gut Microbiota Dysbiosis in Endometriosis: A Potential Link to Inflammation and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2025 May 27;26(11):5144. doi: 10.3390/ijms26115144. PMID: 40507956; PMID: PMC12153989. FI=4,9, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12153989/> (Capitolul 1, pag 16)
- 3 Noditi AR, Bostan IS, **Scurtu F**, Ionescu D, Mehedintu AM, Petca A, Mehedintu C, Bostan M, Rotaru AM. Analysis of the Biopsychosocial Impacts Associated with Endometriosis to Improve Patient Care. *J Clin Med*. 2025 Mar 21;14(7):2158. doi: 10.3390/jcm14072158. PMID: 40217609; PMID: PMC11989268. FI=2,9, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11989268/> (Capitolul 1, pag. 35)

• **Articole in extenso publicate în reviste indexate BDI:**

- 1 **Frincu F**; Mehedințu C; Brătilă E; Iftene L; Bratu O; Spânu D; Socea B; Rotaru A.M., New perspectives in the pathogenesis of endometriosis – potential treatment strategies targeting the smart adult stem cells, Research & Science Today. 2019 Supplement S2, p88-101. 14p, ISSN-E: 2344-0007 / ISSN-L: 2344-0007 <https://share.google/yv9h4VrB066SpDWKO> (Capitolul 1, pag. 26)
- 2 Iftene L, Mehedințu C, Brătilă E, **Frincu F**, Mihai D, Ionescu G, Bratu OG, Socea B, Cazachevici AME, Reshaping purpose – Use Of Metformin In Endometriosis – An Approach To Recent Literature, Research & Science Today. 2019 Supplement S2, p158-171, ISSN-E: 2344-0007 / ISSN-L: 2344-0007 <https://share.google/0WqXcVEFJQeNkUEK2> (Capitolul 1, pag. 23)

• **Postere prezentate la Congrese Naționale și Internaționale**

▪ **Frincu F**, Ionescu G, Cazachevici A, Rotaru AM, Antonovici M, Iftene L, Mehedințu C Premiul I - O nouă strategie – Laparoscopie asistată prin Neuro-Navigație (LANN) în sprijinul tratamentului endometriozei profund infiltrative latero-pelvice (EPI-LP) - Al II-lea Congres național al societății de endometrioză și infertilitate est-europeană 2019 Sinaia

▪ **Frincu F**, Coroleucă B, Brătilă E, Mehedințu C - Study of postoperative pain in patients with pelvic endometriosis – SEUD Congress Montreal 2019

▪ **Frincu F**, Coroleucă B, Coroleucă A, Comandașu D, Mehedințu C, Brătilă E- Robotic surgery in incipient and advanced stages of endometriosis - SEUD Congress Motreal 2019

▪ **Frincu F**, Coroleucă B, Coroleucă A, Comandașu D, Mehedințu C, Mihai D, Vlădăreanu R, Brătilă E The quality of life in patients with superficial and/or deep infiltrative endometriosis who underwent colorectal laparoscopic resection - SEUD Congress Montreal 2019