

Școala doctorală în domeniul științe medicale

Cu drept de manuscris

CZU:616-089.84: 618.14-002

Zaharia Sergiu

**ENDOMETRIOZA CICATRICEI POSTOPERATORII:
OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI**

Specialitatea: 321.13 – chirurgie

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2020

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la baza a două clinici: IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP Institutul de Medicină Urgentă al Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

Conducător

Mișin Igor, dr. hab. șt. med., prof. cerc. _____

Conducător prin cotutelă

Mișina Ana, dr. hab. șt. med., conf. cerc. _____

Membrii comisiei de îndrumare:

Ignatenco Sergiu dr. șt. med., conf. univ. _____

Berliba Sergiu dr. șt. med., conf. univ. _____

Tabuica Uliana dr. șt. med., conf. univ. _____

Susținerea va avea loc la 18.11.2020, ora 14.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 03.07.2020 (*proces verbal nr.11*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Casian Dumitru, dr. hab. șt. med., conf. univ. USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Membrii:

Mișin Igor, dr. hab. șt. med., prof. cerc. USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Cernețchi Olga, dr. hab. șt. med., prof. univ. USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Ungureanu Sergiu, dr. hab. șt. med., conf. univ. USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Referenți oficiali:

Berliba Sergiu, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Donscaia Ana, dr. hab. șt. med., conf. cercet., Institutul Oncologic. _____

Gudima Alexandru, dr. hab. șt. med., conf. cercet., Institutul Oncologic. _____

Autor

Zaharia Sergiu _____

CUPRINS

Repere conceptuale ale cercetării	4
Conținutul tezei	8
1. Aspectele contemporane ale etiopatogeniei, diagnosticului și tratamentului endometriozei cicatricei postoperatorii	8
2. Material de cercetare și metode de investigare	8
3. Particularitățile clinice și caracteristicile imagistice ale endometriozei cicatricei postoperatorii	11
3.1 Semnele clinice ale endometriozei cicatricei postoperatorii	11
3.2 Caracteristicile ultrasonografice și a dopplerografiei în endometrioza cicatricei postoperatorii	12
3.3 Rolul tomografiei computerizate și a imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul endometriozei cicatricei postoperatorii	13
4. Rezultatele tratamentului chirurgical și particularitățile morfolopatologice ale endometriozei cicatricei postoperatorii	14
4.1. Particularitățile tratamentului chirurgical, determinarea rezultatelor postoperatorii la distanță, și aprecierea calității vieții a pacienților cu endometrioza cicatricei postoperatorii	14
4.2 Caracteristicile morfologice ale endometriozei cicatricei postoperatorii	15
4.3 Profilul imunohistochimic al endometriozei cicatricei postoperatorii	17
Concluzii generale	18
Recomandări practice	19
Bibliografie selectivă	20
Lista publicațiilor	21
Adnotare (română, rusă, engleză)	24

LISTA ABREVIERILOR

C	– citoplasmă
ECP	– endometrioza cicatricei postoperatorii
ECPV	– endometrioza cicatricei perineale și vaginale
EHP-5	– Endometriosis Health Profile – 5 (Profilul sănătății în endometrioză)
EMRA	– endometrioza mușchiului rect abdominal
IRM	– imagistica prin rezonanță magnetică
IMC	– institutul mamei și copilului
IMSP	– instituție medico-sanitară publică
IMU	– institutul de medicină urgentă
IS	– Intensity Score (scorul de intensitate)
Mc	– membrana celulară
PS	– Proportion Score (scorul proporțional)
QL	– Quality of Life (calitatea vieții)
RE	– receptori de estrogeni
RP	– receptori de progesteron
TC	– tomografie computerizată
TS	– Total Score (scorul total)
USG	– ultrasonografia
VMT	– volumul mediu trombocitar

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei: Endometrioza este o nozologie determinată de apariția focarelor ectopice de țesut endometrial în afara uterului [1]. Endometrioza cicatricei postoperatorii (ECP) reprezintă o patologie orfană (ORPHA:137820), relatată în literatura de profil prin cazuri clinice unice sau serii limitate, care abordează un șir de probleme de diagnostic și tratament nesoluționate [2]. Etiologia și patogenia ECP, până în prezent, este tema controverselor în literatura de profil, aceasta determinând abordări nestandardizate [3]. Corectitudinea diagnosticului clinic, metodelor imagistice și examenului histopatologic influențează în mod direct incidența ECP.

Incidența ECP la paciențele cu anamneză chirurgicală obstetrico-ginecologică până în prezent fiind estimată la 0.03-1.08% [4]. În cea mai mare parte ECP este condiționată de operația cezariană [5]. Totodată nu este studiat riscul dezvoltării ECP, în dependență de modul urgent sau programat al efectuării operației cezariene.

O localizare extrem de rară a ectopiilor endometriale o reprezintă endometrioza cicatricei perineale și vaginale (ECPV), determinată în majoritatea cazurilor de epiziotomie [6]. În acest context se remarcă studiarea insuficientă a structurii intervențiilor chirurgicale care induce dezvoltarea ECP. Luând în considerare, că până în prezent, în literatura de profil nu sunt elucidați factorii de risc ce pot cauza dezvoltarea ECP, studiarea acestora pot favoriza profilaxia ECP. Tabloul clinic al ECP este diferit, de la simptome clasice așa ca durerile catameniale însoțite de majorarea formațiunii de volum situate în regiunea cicatricei postoperatorii, până la lipsa semnelor clinice care, în opinia specialiștilor din domeniu, determină dificultăți în stabilirea diagnosticului preoperator [7]. Tabloul clinic nespecific servește drept motiv al erorilor diagnostice, în consecință diagnosticul fiind stabilit doar la examenul histologic [8].

Diagnosticul preoperator de ECP este problematic, frecvent simulând un spectru larg de formațiuni tumorale benigne sau maligne [9]. De aceea diagnosticul de ECP este necesar să fie luat în considerare în diferențierea tumorilor peretelui abdominal la femei ce au suportat operație cezariană. În pofida spectrului amplu de metode diagnostice și a mijloacelor de tratament, la moment nu există criterii definite pentru diagnosticul și tratamentul ECP, acest fapt subliniind importanța suspiciunii clinice pentru aprecierea tacticii optime de tratament [10]. La momentul actual intens se studiază rolul markerului tumoral CA-125, a valorilor preoperatorii a volumului mediu trombocitar (VMT), și al răspunsului inflamator sistemic periferic indexul neutrofil/limfocitar în diagnosticul endometriozei peritoneale. Totodată cercetări despre importanța markerilor serologici în diagnosticul ECP în literatura de specialitate nu se regăsesc, acestea fiind și unul din argumentele studiului dat [11].

Luând în considerare dificultatea stabilirii al diagnosticului de ECP la momentul actual în literatură există tendința utilizării ultrasonografiei (USG), dopplerografiei, tomografiei computerizate (TC) și a imagistice prin rezonanță magnetică (IRM) în diagnosticul preoperator a endometriozei peretelui abdominal anterior [12]. În lipsa descrierii criteriilor imagistice specifice și a particularităților anatomo-topografice ale ECP, stabilirea acestor criterii va fi un avantaj în diagnosticul preoperator a ECP și în aprecierea volumului rațional de rezecție a formațiunii.

Actualmente intervenția chirurgicală este considerată metoda de elecție în tratamentul și prevenirea recidivei și malignizării ECP și include două etape: rezecțională (prin excizia *en bloc*) și reconstructivă (plastia peretelui abdominal) [13]. Este stabilit că principiul de bază a primei etape constituie rezecția R0, ce asigură profilaxia recidivei maladiei. Cercetările actuale

demonstrează că supravegherea postoperatorie la distanță a pacienților cu ECP permite constatarea dezvoltării recidivei [14]. Pe când abordării diferențiate a etapei reconstructive, îi sunt dedicate un număr limitat de studii, din aceste considerente cercetarea dată este necesară și întemeiată.

La stabilirea definitivă a diagnosticului de endometrioză extragenitală, rolul cel mai important îi revine examenului morfologic al specimenului înlăturat [15]. În contextul studiilor recente, cu privire la utilizarea metodelor imunohistochimice în stabilirea diagnosticului de endometrioză extrapelvină, este logică aprecierea anticorpilor monoclonali (CD10, RE- α , RP, CK7, vimentin) pentru stabilirea diagnosticului de ECP [16]. Luând în considerare prezența studiilor în aprecierea calității vieții (QL) pacienților cu endometrioză peritoneală [17] și lipsa în literatura de specialitate a datelor de determinare a indicatorului dat în ECP, este necesar continuarea cercetărilor în această direcție.

Scopul lucrării: Optimizarea managementului diagnostic-curativ al pacienților cu endometrioza cicatricii postoperatorii prin analiza variată a criteriilor clinice, imagistice, morfologice și a rezultatelor tratamentului chirurgical.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea manifestărilor clinice și particularităților de localizare a endometriozei cicatricii postoperatorii.
2. Determinarea structurii intervențiilor chirurgicale precedente și definitivarea factorilor de risc responsabili în dezvoltarea endometriozei cicatricii postoperatorii.
3. Stabilirea criteriilor imagistice (ultrasonografice, dopplerografice, tomografice, imagistice prin rezonanță magnetică) și a particularităților anatomo-topografice ale endometriozei cicatricii postoperatorii.
4. Aprecierea volumului optim al intervenției chirurgicale pentru rezolvarea endometriozei cicatricii postoperatorii în baza rezultatelor precoce și la distanță.
5. Evaluarea particularităților morfologice și a profilului imunohistochimic a endometriozei cicatricii postoperatorii.

Metodologia cercetării științifice: Studiul este bazat pe analiza prospectivă și retrospectivă a procedurilor diagnostice și a rezultatelor tratamentului a 34 paciente cu ECP pe o perioadă de 26 de ani. În acest compartiment este expusă detaliat toată informația obținută conform chestionarului aprobat. Metodele de cercetare utilizate: (1) anchetarea și examinarea clinică; (2) de laborator (marcherii biochimici și tumorali ai sângelui); (3) imagistice (ultrasonografia + dopplerografia, tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică); (4) histopatologice (microscopia cu lumină, imunohistochimia). Pentru prelucrarea statistică au fost utilizate metodele: testul Kolmogorov-Smirnov, criteriul Student, criteriul U – testul Mann – Whitney, Fisher's exact test, testul ANOVA. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu softul GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.). Redarea datelor statistice s-au efectuat prin procedee grafice.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: În baza evaluării clinice au fost stabiliți factorii de risc primordiali în apariția ECP: (1) operația cezariană (89.3%, $p < 0.0001$); (2) primiparele (80%, $p < 0.0001$); (3) operațiile programate (76%, $p = 0.0005$); (4) membrana amniotică intactă (88%, $p < 0.0001$).

S-a constatat prezența semnelor clinice nespecifice, durerea permanentă depistată în 38.2% ($p > 0.05$) și inactivitatea formațiunii de volum în dependență de ciclul menstrual – 29.4% cazuri,

diferența fiind statistic semnificativă ($p=0.0014$), ceea ce ne obligă la un diagnostic diferențial minuțios.

Au fost evidențiate particularitățile specifice ECP: predominarea în regiunea peretelui abdominal anterior (82.4%, $p<0.0001$), endometriome unice comparativ cu cele multiple (91.2% vs. 8.8%, $p<0.0001$), incizia Pfannenstiel vs. laparotomia mediană (92.3% vs. 7.7%, $p<0.0001$), dominarea endometriomului în unghiul stâng a laparatomiei Pfannenstiel (75%) vs. unghiul drept (16.6%) vs. bilateral (4.2%) vs. central (4.2%, $p=0.0012$).

S-a apreciat semnificația majoră a USG + dopplerografie în diagnosticul ECP și s-au stabilit criteriile imagistice caracteristice pentru patologia dată: formațiune de volum rotundă/ovală, hipoeogenă cu contur hiperecogen, prezența vascularizării (91.7%, $p=0.0001$). A fost determinat diametrul mediu al ECP în dependență de gradul de vascularizare, confirmând că în cazul endometriomelor de dimensiuni majore se asociază o creștere consecutivă a gradului de vascularizare.

S-au analizat rezultatele IRM în diagnosticul ECP prin determinarea micro-hemoragiilor în interiorul formațiunii și procesului perifocal accentuat, în dependență de perioadele ciclului menstrual, considerând oportun efectuarea IRM în zilele înainte sau imediat după *mensis*.

Au fost structurate principiile de bază a tratamentului chirurgical în scopul prevenirii recidivei la pacientele cu ECP, păstrarea integrității formațiunii, excizia chirurgicală *en bloc* depășind 5–10 mm în limitele țesuturilor sănătoase. S-au stabilit criteriile aplicării metodei de reconstrucție a peretelui abdominal după excizia endometriomului.

Pentru prima dată, în baza studierii rezultatelor morfoopatologice a ECP, au fost stabilite următoarele particularități: (1) prezența formelor evolutive active și inactive; (2) prezența elastozei la nivelul stromei și a țesuturilor; (3) detectarea formațiunilor globoide endometrioze neformate la distanță de focarele primare; (4) imitarea aspectelor morfologice a pseudoxantomului, pseudomixomului sau fibroelastomei. A fost determinat că profilul imunohistochimic a ECP este caracterizat prin expresia pozitivă în glandele endometriale (CK7, vimentin, RP, RE- α) și în stroma citogenă (CD10, RP, RE- α).

În premieră a fost constatată eficacitatea intervenției chirurgicale la pacientele cu ECP, prin evaluarea scorului de calitate a vieții, obținând ameliorare semnificativă a QL postoperator.

Problema științifică soluționată constă în elaborarea și implementarea metodologiei de diagnostic și tratament al ECP, care va contribui la ameliorarea rezultatelor, prevenirea recidivei și îmbunătățirea calității vieții.

Semnificația teoretică: În baza unei analize detaliate au fost enumerați factorii potențiali de risc care contribuie la apariția ECP. S-au descris semnele imagistice specifice (USG, TC, IRM) ale ECP și apreciat gradul de vascularizare a endometriomelor. S-au apreciat nivelul testelor serologice: markerului tumoral CA-125, valorilor preoperatorii a volumului mediu trombocitar și indexul neutrofil/limfocitar, și a fost demonstrat că valorile acestor indici nu este caracteristică pentru pacientele cu ECP. Sunt concretizate etapele tratamentului chirurgical cu specificarea principiului de bază la prima etapă fiind rezecția R0, pentru asigurarea profilaxiei recurenței. Etapa reconstructivă se realizează în dependență de dimensiunile defectului aponevrozei, în defecte minore s-a recurs la suturarea aponevrozei cu suturi sintetice (*tension free*), în defectele majore reconstrucție cu aplicarea plasei sintetice. S-au descris caracteristicile morfologice și imunohistochimice (CD10, RP, RE- α , vimentin, CK7, Ki 67) ale ECP. A fost realizată monitorizarea eficienței rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță prin evaluarea statutului local în privința absenței recidivei și herniei postoperatorii.

Valoarea aplicativă a lucrării: Sunt descrise particularitățile clinice specifice și nespecifice ale ECP. Minuțios descrise criteriile clinice și imagistice ce pot fi utile în diagnosticul diferențial cu formațiunile de volum din regiunea cicatricei postoperatorii. Prezentate semnele imagistice specifice (USG + dopplerografie, TC, IRM) ale ECP. Sunt argumentate și prezentate etapele chirurgicale în tratamentul ECP. Au fost prezentate rezultatele la distanță după tratamentul chirurgical al ECP, prin prisma absenței recidivei, herniilor postoperatorii și influenței asupra calității vieții.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestui studiu au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament al pacientelor cu ECP în secțiile de chirurgie a Institutului Medicină de Urgență, secția de ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului (or. Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic al catedrei de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a Universității de Stat Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea lucrării: Rezultatele studiului au fost raportate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice naționale și internaționale: The 33rd Balkan Medical Week (București, 2014); al XVI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie (Cluj-Napoca, 2014); A XXXVI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova “Iacomi Răzeșu” și A VIII-a Conferință de Chirurgie cu participare internațională (Piatra-Neamț, 2014); Conferința științifică anuală IMSP Institutul de Medicină Urgentă „Actualități și controverse în managementul urgențelor medico-chirurgicale” (Chișinău, 2014); A XXXVII-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova (Piatra-Neamț, 2015); Conferința tinerilor savanți Institutul Medicină Urgentă (Chișinău, 2015); al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova, cu participare internațională (Chișinău, 2015); La XX-ème Session des Journées Médicales Baalkaniques la deuxième séance scientifique commune avec L'Académie Nationale de Médecine de France (Paris, 2015); al XII Congres a Chirurgilor Rusiei «Întrebările actuale în chirurgie» (Rostov-pe-Don, 2015); XXIII Congres al Chirurgilor Ucrainei (Kiev, 2015); al 4-lea Congres al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie și ale conferinței Naționale Zilele Medicale „Vasile Dobrovici” ediția a 13-a. (Iași, 2016); The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera (Chișinău, 2016); al V-lea Congres Național de Chirurgie (Sinaia, 2016); XXIX Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016); Conferința tinerilor savanți Institutul Medicină Urgentă (Chișinău, 2017); Международная научно-практическая конференция «Результаты фундаментальных и прикладных исследований в области естественных и технических наук» (Белгород, 2017); Conferința tinerilor savanți Institutul Medicină Urgentă (Chișinău, 2017); Conferința științifică anuală IMSP Institutul de Medicină Urgentă „Actualități și controverse în managementul urgențelor medico-chirurgicale” (Chișinău, 2018); XXXII Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019); al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2019).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la ședința catedrei Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 4, din 22.11.2019), Seminarul științific de profil „Chirurgie (321.13), Chirurgie pediatrică (321.14), Urologie și andrologie (321.22), Transplantologie (321.24)” (protocolul nr. 10, din 10.06. 2020)

Publicațiile la tema tezei: La tema tezei au fost publicate 23 lucrări științifice, dintre care articol în revista internațională indexată în Web of Science – 1, articole în revistele internaționale – 3, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil – 5, materiale/teze la conferințe internaționale (peste hotare) – 11, materiale/teze la conferințe internaționale în republică – 3. Numărul publicațiilor fără coautori – 3, inclusiv articole în reviste – 3.

Sumarul compartimentelor tezei: Teza cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice. Se atașează indicele bibliografic cu 274 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului.

Cuvinte cheie: endometrioza cicatricei postoperatorii, endometrioza mușchiului rect abdominal, dureri catameniale, operație cezariană, profil imunohistochimic, endometrioza cicatriciei perineale și vaginale.

La elaborarea tezei de doctorat a fost obținut Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. (Proces verbal nr. 57/40 din 13 februarie 2017).

CONȚINUTUL TEZEI

1. Aspectele contemporane ale etiopatogeniei, diagnosticului și tratamentului endometriozei cicatricei postoperatorii. În compartimentul dat sunt prezentate o analiză și sinteză minuțioasă a publicațiilor actuale raportate la subiectul tezei cu referire la etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul ECP. Totodată a fost efectuată analiza detaliată a studiilor similare privind informativitate a metodelor imagistice în diagnosticul ECP. Sunt analizate rezultatele precoce și tardive a tratamentului ECP, cu ulterioara evaluare a calității vieții în perioada postoperatorie.

2. Material de cercetare și metode de investigare. Cercetarea a fost efectuată în cadrul Catedrei chirurgie nr. 1 " Nicolae Anestiadi", Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la baza a două clinici: IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC), secția ginecologie chirurgicală și IMSP Institutul de Medicină Urgentă (IMU) secțiile de chirurgie, pe perioada aa. 1991-2017. Studiul realizat este de tip descriptiv ce se bazează pe analiza retrospectivă și prospectivă a 34 de cazuri cu ECP, după diferite tipuri de operații obstetrico-ginecologice.

În scopul calculării eșantionului ne-am condus de datele despre dezvoltarea ECP care a constituit 0.03–1.08% [4]. Având în vedere că ECP este o afecțiune rar întâlnită, numărul de subiecți necesari de a fi incluși în studiu a fost calculat conform formulei pentru studiile descriptive.

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2, \text{ unde } \begin{array}{l} n - \text{volumul eșantionului reprezentativ} \\ P - \text{cea mai bună estimare despre valoarea cercetată} \\ \quad (1.08\% - 0.0108) \\ Z\alpha - \text{valoarea tabelară egală cu 1.96} \\ d - \text{distanța sau toleranța (0.05)} \end{array} \quad (1)$$

Astfel, $n = 0.0108 \times (1 - 0.0108) \times (1.96/0.05)^2 = 0.0108 \times 0.9892 \times 1536 = 16.41$ paciente cu rata de 10.0% de non-răspuns volumul eșantionului reprezentativ va constitui 18 paciente cu ECP. Până la includerea pacientelor din grupul prospectiv în studiu, a fost obținut consimțământul informat. Selectarea pacientelor participante în studiu a fost efectuată în baza

unor criterii de includere și excludere, supuse investigațiilor clinico-anamnestice și paraclinice în baza protocolului de studiu aprobat. Derularea studiului a fost autorizată în corespundere cu exigențele etice, și a primit aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării a IP USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 57/40 din 13 februarie 2017.

Criteriile de includere în studiu au fost: (1) diagnosticul de ECP stabilit preoperator; (2) diagnostic ECP confirmat prin metode imagistice (USG + dopplerografie, TC, IMR); (3) confirmarea morfologică și imunohistochimică a ECP. Vârsta pacientelor a variat de la 22 până la 44 ani, media fiind de 30.1 ± 0.9 ani (95% CI:28.23-32.06). Structura demografică ilustrată în figura 1. În dependență de localizare a predominat ECP în regiunea peretelui abdominal anterior (n=28) comparativ cu regiunea perineală (n=6).

După structura apariției ECP în raport cu intervențiile chirurgicale a peretelui abdominal constatăm: după operații cezariene (n=25), miomectomii (n=1), intervenții laparoscopice – ablația laparoscopică a focarelor de endometrioză prin coagulare monopolară (n=1), laparoscopia diagnostică (n=1).

Termenul efectuării operației cezariene în mediu a variat – 37.7 ± 0.4 săptămâni (95% CI:36.85-38.59). Indicațiile către operația cezariană urgentă (n=6) au fost: preeclampsie severă (n=1), distocie de travaliu (n=1), hipoxie acută a fătului (n=1), ruperea prematură de membrane + prezență pelvină (n=2), placenta previa (n=1). Cauzele indicațiilor către operațiile cezariene planice (n=19) au fost: prezență pelvină (n=7), duplex (n=2), poziție transversă (n=1), placenta previa (n=2), preeclampsie severă (n=3), cicatricea pe uter (n=4).

Din numărul total de paciente cu ECP (n=34) din lotul de studiu, în 6(17.6 %) cazuri a fost constatată asocierea endometriozei pelviene, dintre care endometrioza de gradul I (n=1), endometrioza gradul II (n=3), endometrioza gradul III (n=2) (figura 2).

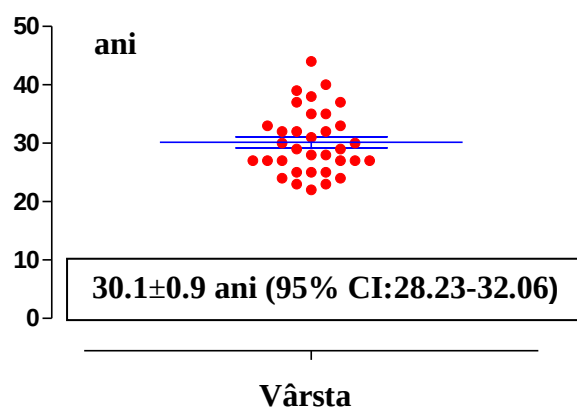


Figura 1. Structura demografică a pacientelor cu ECP

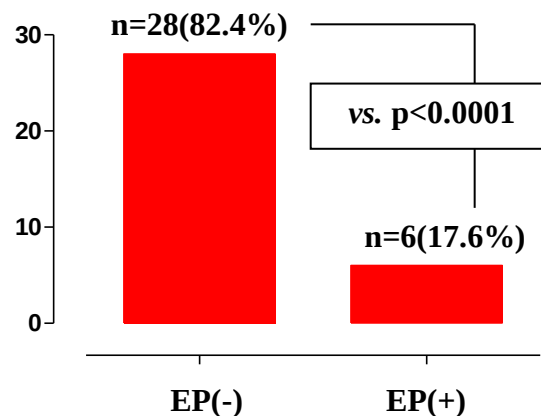


Figura 2. Asocierea ECP cu endometrioza pelvină

Caracteristica metodelor de laborator și instrumentale de cercetare

Metode clinice. Stabilirea diagnosticului de endometrioză a cicatricei postoperatorii s-a bazat pe prezența în anamneză a intervențiilor obstetrico-ginecologice, examenului clinic obiectiv (prezența formațiunii tumorale în proiecția cicatricei postoperatorii), caracterul ciclic al durerii, datelor imagistice și de laborator.

Metode de laborator. La toate pacientele au fost efectuate investigații, aprecierea grupei sanguine sistemul ABO/Rh, analizei generale de sânge + trombocite, evaluarea indicelui neutrofil limfocitar (valorile normale variind – 0.41 ± 0.03 un. conv).

Determinarea oncomarkerilor s-a efectuat cu utilizarea metodei electrochemiluminiscente (eCLIA) cu aparatul Siemens Immulite 2000 xp (Germania), drept valori normale au fost considerate: CA-125 (0–35 IU/L).

Metode imagistice. Ultrasonografie (USG) cu dopplerografie s-au efectuat în secțiile imagistice a IMSP IMU și IMSP IMC predominant de către dr. șt. med. Liliana Fuior-Bulhac, cu aparatele Esaote MyLab 15, Sono Scape 8000 (China) și Toshiba Aplio 300 (Japonia) cu folosirea transductorilor: pentru investigație transabdominală 3-5 MHz și transvaginale (rectale) – 5-7.5 MHz. La examenul USG fiecare formațiune a fost evaluată în trei diametre ortogonale cu calcularea mediei, determinarea formei (ovală, rotundă), localizării (cicatricea postoperatorie, regiune adiacentă, perineu), profunzimii (superficial, profund), caracteristica marginilor (netedă, neregulată). Ecogenitatea a fost comparată cu cea a țesutului subcutanat normal adiacent și a țesutului înconjurător. Prin examenul dopplerografic au fost determinați parametrii cantitativi de vascularizare a endometriomului prin două calificative: (1) prezența sau absența vascularizării cu determinarea gradului, (2) localizarea. La aprecierea gradului de vascularizare s-a luat în considerare numărul de vase care alimentează formațiunea: niciun vas (vascularizare absentă), 1-3 vase (vascularizare slabă), 3-6 vase (vascularizare medie), mai mult de șapte vase (vascularizare majoră) [18]. Pe baza repartiției vaselor în cadrul formațiunii deosebim trei forme de vascularizare: periferică - cu vascularizare în jurul formațiunii fără evidența ramificațiilor în interiorul endometriomului; centrală - cu vascularizare numai în interior; mixtă - cu o distribuție vasculară periferică și centrală.

Tomografie computerizată (TC) spiralată s-a efectuat cu aparatele SOMATOM Emotion Duo (Siemens, Germania), Siemens Somatom Sensation 64 CT Scanner (Siemens, Germania). La TC au fost evaluate următoarele caracteristici: localizarea, profunzimea, tipul de margine, prezența chisturilor sau absența în interiorul formațiunii, densitatea (Hounsfield Unit – HU), asocierea cu cicatricea, multiplicitatea, prezența patologiei intraperitoneale coexistente .

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau utilizat aparatele Siemens MAGNETOM® Avanto 1.5T (Germania), Siemens MAGNETOM® Essenza 1.5T (Germania), Siemens MAGNETOM® Skyra 3T (Germania), AIRIS® Hitachi (Hitachi medical Systems America, Inc.). Prin examenul IMR au fost apreciate dimensiunile formațiunii, localizarea, corelația cu țesuturile adiacente, prezența sau absența micro-hemoragiilor în interiorul formațiunii.

Metodele morfologice. Studiul morfologic efectuat la baza secțiilor de morfopatologie a IMSP IMC de către șef secție dr. șt. med. Vergil Petrovici și IMSP IMU, șef secție dr. șt. med. Ilie Țiple. Examenul histologic a fost efectuat utilizând probe tisulare cu aspect deformativ cicatricial prelevate la intervențiile chirurgicale de la pacienți cu ECP în mostre de parafină. Prealabil materialul fiind fixat în sol. Formalină neutră tamponată – 10%, ulterior din fiecare fiind prelevate din fiecare mostră în medie câte 6 probe tisulare procesate conform standardelor histologice cu utilizarea histoprosesorului "Diapath" și rețeaua de colorație "Raffaello" (Italia). Testele histologice (câte 5-6 teste din fiecare probă) fiind efectuate cu grosimea de $\approx 3,5\text{-}4\mu$ la microtomul SLEE MAINZ-CUT 6062 (Germania). La etapa de colorație s-au utilizat metoda convențională hematoxilină-eozină (H&E), Van Gison (VG), tricrom Masson (tcM) în estimarea țesutului conjunctiv și metoda de evaluare a fibrelor elastice cu orceină. Examinarea microscopică s-a efectuat la microscopul Axiolab, Carl Zeiss (Germania) la amplificare $\times 2.5$; $\times 10$; $\times 20$; $\times 40$.

Metode imunohistochimice. Examenul imunohistochimic studiat și descris la IMSP Institutul Oncologic de către șef secție morfopatologie Inga Chemencedji. Metoda imunohistochimică a fost efectuată pe secțiuni deparafinate cu grosimea de 4 μ m. În calitate de recepție demascată s-a folosit încălzirea sticlelor cu secțiuni în Tris tampon într-o baie cu apă ($t=97^{\circ}\text{C}$ timp de 40 min.). Peroxidaza endogenă se bloca cu ajutorul incubării secțiunilor în peroxid de hidrogen 3% (15 min.). Vizualizarea reacțiilor imunohistochimice s-a efectuat cu ajutorul kitului de reactiva a sistemului Envision FLEX, high pH (Dako®, Danemarca). Secțiunile au fost colorate cu hematoxilina. Controale pozitive pentru fiecare anticorp erau selectate în conformitate cu specificările companiei producătoare.

Panelul de anticorpi monoclonali:

- expresia CD 10 - cu anticorpi monoclonali de șoarece (clone 56C6, DAKO®, Danemarca);
- expresia CK 7- anticorpi monoclonali de șoarece (diluare 1:50, clone OV-TL 12/30, DAKO®, Danemarca);
- expresia receptorilor de progesteron (RP) – cu anticorpi monoclonali de șoarece (clone PgR636, DAKO®, Danemarca);
- la studierea expresiei receptorilor de estrogeni α (RE- α) au fost utilizați anticorpi monoclonali de șoarece (clone 1D5, DAKO®, Danemarca);
- expresia vimentinei– cu folosirea anticorpilor monoclonali de șoarece (Clone V9, Dako®, Danemarca);
- aprecierea expresiei Ki-67 s-a efectuat cu utilizarea anticorpilor monoclonali de șoarece (Clone MIB-1, Dako®, Danemarca);

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaționale. S-a calculat media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI). Pentru determinarea normalității distribuției datelor a fost utilizat testul Colmogorov–Smirnov. În cazul repartizării normale a eșantionului aprecierea veridicității diferenței mărimilor medii s-a efectuat cu aplicarea criteriului Student (t). În cazul abaterii semnificative de la distribuția normală a fost folosit criteriul U – testul Mann – Whitney. La compararea indicatorilor din trei grupuri a fost folosit testul ANOVA. Pentru compararea valorilor relative a fost utilizat testul – Fisher's exact test. Rezultatele au fost considerate statistic semnificative în caz de $p<0.05$. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu softul GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI CARACTERISTICILE IMAGISTICE ALE ENDOMETRIOZEI CICATRICEI POSTOPERATORII

3.1. Semnele clinice ale endometriozei cicatricei postoperatorii

În studiul în cauză, timpul apariției ECP de la intervenția chirurgicală a constituit în medie – 44.1 ± 2.6 luni (95% CI:38.72–49.46). După operația cezariană – 44.6 ± 2.9 luni (95% CI:38.55–50.65), după intervențiile ginecologice – 55.1 ± 14.4 luni, după intervenții la organele genitale externe – 36.5 ± 4.8 luni (95% CI:24.12–48.88), însă diferența între acestea nu este de semnificație statistică ($p=0.4502$, test ANOVA). După termenul de apariție a durerii în regiunea formațiunii tumorale în lotul de studiu a constituit 7.1 ± 0.4 luni (95% CI:6.139-8.096).

În studiul actual durerile catameniale au fost determinate la 21(61.8%) paciente, durerii permanente la 13(38.2%), diferența fiind statistic neveridică ($p>0.05$). În pofida faptului că durerea catamenială se consideră simptomul patognomonic al ECP, în studiul prezent într-o treime de cazuri au fost constatate dureri permanente care nu sunt tipice acestei patologii, creând

dificultăți diagnostice. Mărirea formațiunii în volum în dependență de ciclul menstrual s-a observat în 24(70.6%) cazuri, în 10(29.4%) cazuri aceasta a lipsit.

Corespunzător localizării ECP au fost determinate particularitățile caracteristice pentru ectopiile endometriale cu prevalența evidentă în regiunea peretelui abdominal anterior – 28(82.4%) comparativ cu regiunea perineală – 6(17.6%), ($p<0.0001$). În studiul dat numărul endometriomelor a fost constatat ($n=38$), cu predominarea vădită a celor unice ($n=31$, 91.2%) comparativ cu ectopiile endometriale multiple ($n=3$, 8.8%), depistate în doua cazuri în regiunea peretelui abdominal anterior și într-un caz în regiunea vaginală ($p<0.0001$). În grupul endometriomelor multiple s-a constatat prezența a două ectopii endometriale ($n=2$) și trei ($n=1$).

Am studiat corelația amplasării endometrioamelor în proiecția cicatricei postoperatorii a inciziei Pfannenstiel ($n=24$): unghiul stâng ($n=18$, 75%), unghiul drept ($n=4$, 16.6%), bilateral (drept + sting) – 1(4.2%), central – 1(4.2%). Predominarea focarului endometriotic în unghiul stâng a plăgii confirmă teoria implantării mecanice care din punctul nostru de vedere este cauzată de poziția operatorului (obstetrician-ginecolog) din partea stângă a pacientei, unghiul stâng fiind greu accesibil și ca rezultat vulnerabil contaminării.

Localizarea ECP în structurile anatomice ale peretelui abdominal anterior este variată, fiind depistate atât în straturile superficiale (tip 1-3), cât și în cele profunde (tip 4). S-a stabilit că în 25(89.3%) cazuri endometriomul a avut localizare superficială vs. 3(10.7%) cazuri cu localizare profundă ($p<0.0001$).

În dependență de localizarea în straturile anatomice a peretelui abdominal ECP ($n=28$) s-a repartizat în următoarele proporții: (tip 1) în limita țesutului subcutanat; (tip 2) cu implicarea tecii mușchiului rect abdominal; (tip 3) cu implicarea mușchilor peretelui abdominal anterior; și (tip 4) mușchiul rect abdominal - EMRA (figura 3).

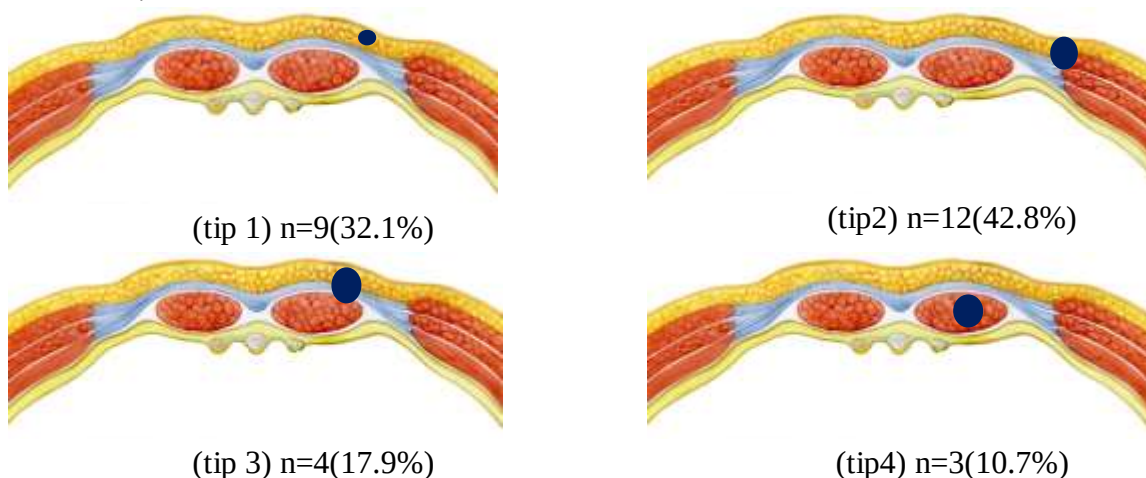


Figura 3. Structura localizării ECP în peretele abdominal anterior

În studiul dat confirmăm predominarea endometriomului în dependență de incizia pentru operația cezariană: incizia Pfannenstiel – 24(92.3%) cazuri, comparativ cu 2(7.7%) cazuri în laparotomia mediană ($p<0.0001$). A predominat apariția ECP în regiunea peretelui abdominal la pacientele operate în mod planic 19(76%) vs. urgent 6(24%). În același timp a fost stabilit că în situația operațiilor cezariene membranele amniotice sunt intacte comparativ cu lipsa lichidului amniotic – 22(88%) vs. 3(12%) cazuri, ($p<0.0001$). În urma analizei datelor din anamneză a pacientelor cu ECP a fost observată predominarea ECP la pacientele primipare 20(80%) spre deosebire de multipare 5(20%), ($p<0.0001$).

3.2. Caracteristicile ultrasonografice și a dopplerografiei în endometrioza cicatricei postoperatorii

La pacientele cu ECP, incluse în studiu, examenul ecografic a evidențiat formațiuni de formă rotundă/ovoidă, hipoecogenă cu contur neregulat, prezența modificărilor fibrotice, neomogenă, heterogenă cu contur hiperecogen la periferia formațiunii (figura 4).

A fost menționat apariția sindromului algic de diferit grad de intensitate, provocat de compresia formațiunii din peretele abdominal de către transductorul USG. În toate cazurile s-a efectuat detectarea mărimii și profunzimii formațiunii și corelația ei cu țesuturile adiacente. Prin urmare, după criteriile date examenul USG a fost efectuat în 18(52.9%) cazuri, și USG + dopplerografia la 12(34%) paciente.

În studiul dat la examenul USG au fost depistați noduli endometriali unici în 15(83.3%) cazuri vs. multipli 3(16.6%) cazuri. Dimensiunile maxime a endometriomelor în mediu au fost de 23.9 ± 2.7 mm (95% CI:18.25–29.45), iar dimensiunile minime – 15.9 ± 2.1 mm (95% CI:11.65–20.18). Vascularizarea formațiunii poate fi apreciată prin dopplerografie care ne evidențiază prezența vasului aferent componentului chistic. La examenul dopplerografic determinarea vascularizării a fost posibilă în 11(91.7%) cazuri și lipsa vascularizării în 1(8.3%) caz ($p=0.0001$).

În baza studiului efectuat s-a stabilit prevalența relevantă a ECP cu vascularizare, comparativ cu endometriomele avasculare. Diametrul vasului aferent depistat a fost de la 1 până 2 mm cu media – 1.4 ± 0.2 mm. În toate cazurile a fost efectuată determinarea gradului de vascularizare după următoarele puncte: 0 puncte (vascularizare absentă) – 1(8.3%), 1 punct (vascularizare slabă) – 7(63.6%), 2 puncte (vascularizare medie și majoră) – 4(36.4%). În așa mod diametrul mediu al ECP cu vascularizarea slabă a fost de 20.6 ± 3.3 mm (95% CI:12.34–28.86), iar în cazurile ECP cu vascularizare medie și majoră, diametrul mediu a constituit – 40.1 ± 2.9 mm (95% CI:30.63–49.57), ($p<0.05$) (figura 5).

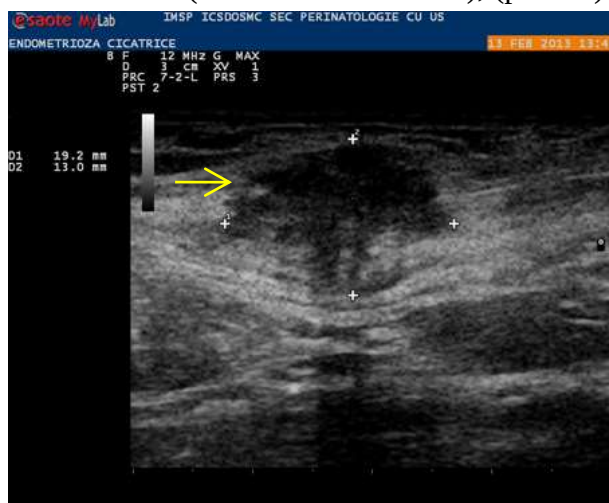


Figura 4. USG: nodul hipoecogen în regiunea cicatricei postoperatorii (→)



Figura 5. Dopplerografia: vascularizare mixtă a endometriomului

3.3. Rolul tomografiei computerizate și a imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul endometriozei cicatricei postoperatorii

În lotul de studiu au fost efectuate TC și IRM la 11 (32.3%) pacienți. La examenul prin TC se pot determina formațiuni izodense sau hiperdense de la cele mai mici dimensiuni situate în straturile superficiale, până la endometriome ce pot fi adiacente mușchilor sau cu invazia lor

heterogenă mai clară (figura 6).

În urma examinărilor imagistice efectuate, endometriomele au fost expuse ca formațiuni solide cu contur neregulat în proiecția lojei postoperatorii cu extindere în țesutul adipos, aponevroză și mușchiul rect abdominal. Dimensiunea leziunilor situate în peretele abdominal anterior au variat de la 10 la 46 mm, densitatea nativă a constituit în mediu +44 U.H., post-contrast cu amplificare moderată până la +62 U.H. În studiul actual a fost observată sensibilitatea înaltă în detectarea focarelor hemoragice pe secvențele ponderate T1.

La IRM cu contrastare intravenoasă se poate vizualiza absorbția periferică redusă în formațiunea de volum. IRM este mai specifică decât TC în diagnosticul ECP din cauza capacității de vizualizare a focarelor cu incluziuni microhemoragice. Focarele hiperintense pe imaginile T1 ponderate cu supresie de grăsime se datorează hemoragiilor mici. Prezența incluziunilor micro-hemoragice reprezintă un semn imagistic caracteristic pentru ECP (figura 7).



Figura 6. TC: endometrioma peretelui abdominal

(→)



Figura 7. IMR (T1W): EMRA

28x23x21 mm (→)

Formațiunile endometriotice a peretelui abdominal reprezintă semnal de intensitate izo sau înaltă comparativ cu mușchiul de pe secvențele ponderate T2 și T1. Imaginile T1-ponderate cu supresie de grăsime sunt secvențele cele mai sensibile pentru noduli mai mici de 10 mm.

4. REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ȘI PARTICULARITĂȚILE MORFOPATOLOGICE ALE ENDOMETRIOZEI CICATRICEI POSTOPERATORII

4.1. Particularitățile tratamentului chirurgical, determinarea rezultatelor postoperatorii la distanță, și aprecierea calității vieții a pacientelor cu endometrioza cicatricei postoperatorii

Tratamentul chirurgical în caz de ECP este compus din două etape: rezecțională și reconstructivă. În studiul actual timpul efectuării tratamentului chirurgical în mediu a constituit 12.9 ± 0.8 zile (95% CI: 11.20–14.74) după *mensis*. În majoritatea cazurilor volumul intervenției a fost determinat preoperator în baza rezultatelor imagistice. Prima etapă este indicată în formațiunile de volum de dimensiuni minore cu localizare în straturile superficiale. Principiul primei etape constituie excizia completă și integră a endometriomului astfel asigurând profilaxia recidivei maladiei.

În a doua etapă, în cazurile de implicare în proces a aponevrozei și a mușchilor peretelui abdominal anterior apare necesitatea plastiei peretelui abdominal, deseori aplicând material sintetic de plastic. Având în vedere că în lotul pacientelor studiate au predominat cele primipare

cu vârsta medie de -30.1 ± 0.9 ani (95% CI: 28.23–32.06), plastia cu plasă sintetică în scopul minimalizării riscurilor tardive a fost efectuată la indicații absolute numai în cazurile de invazie profundă în straturile musculare, cu formarea unui defect aponevrotic mare cu imposibilitatea lichidării acestuia prin suturarea *tension free*. În dependență de dimensiunile defectului aponevrozei se propun următoarele două opțiuni: în defectele minore - suturarea aponevrozei cu suturi sintetice (*tension free*), în defectele ce nu este posibil de aplicat principiul dat, se efectuează reconstrucția folosind material sintetic. Excizia *en bloc* a fost efectuată depășind 5-10 mm în limitele țesuturilor sănătoase cu păstrarea integrității formațiunii, cu excizia țesutului subcutanat. În dependență de adâncimea endometriomului, în 7(25%) cazuri, situate subcutan, s-a efectuat numai excizia, în 16(59%) - excizia segmentului aponevrotic cu aplicarea suturilor „*tension free*” cu fire separate de polypropylene. În lotul nostru reconstrucția peretelui abdominal anterior cu plasa sintetică a fost efectuat în 3(12%) cazuri, la indicații absolute, din cauza invadării până la suprafața peritoneală, formând un defect major aponevrotic cu imposibilitatea aplicării suturilor „*tension free*”. În trei cazuri (3/28 – 10.7%), în legătură cu asocierea endometriozei pelvine (adenomioză și endometrioza peritoneului pelvin) cu ECP, s-au efectuat intervenții chirurgicale simultane: histerectomie cu excizia ECP, rezecție a endometriozei retrocervicale și ablația laparoscopică a focarelor de endometrioză prin coagulare monopolară. Zilele pat în mediu au constituit 5.3 ± 0.5 zile (95% CI: 4.206–6.382), perioada postoperatorie precoce a decurs fără complicații. Perioada medie de supraveghere a pacienților cu ECP, după tratamentul chirurgical a constituit 28.7 ± 1.8 luni (95% CI: 24.95–32.40). La distanță de la 6 până la 49 luni recurența ECP nu a fost semnalată. La examinarea locală a zonei cicatricei postoperatorii, hernii nu au fost depistate.

În scopul aprecierii calității vieții a fost utilizat chestionarul *Endometriosis Health Profile – 5* (EHP–5). Conform datelor prezentate în figura 8, s-a constatat în studiul curent ameliorarea semnificativă a calității vieții pacienților cu ECP postoperator.

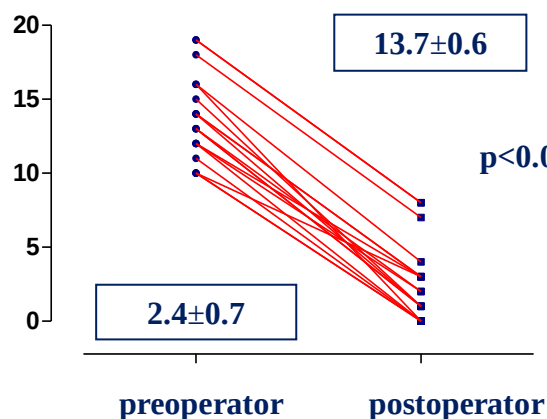


Figura 8. Evaluarea calității vieții

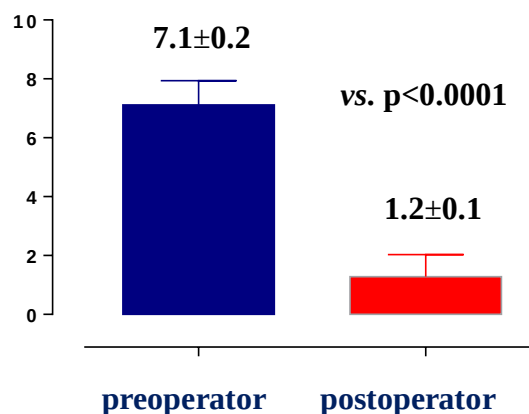


Figura 9. Intensitatea sindromului algic pre - și postoperator

În ansamblu, pacienții au raportat o îmbunătățire în scorurile de calitate a vieții cu o scădere semnificativă a scorurilor medii de la 13.7 ± 0.6 (95% CI: 12.37–15.11) până la 2.4 ± 0.7 (95% CI: 1.205–3.742) postoperator, ceea ce înseamnă beneficii de la intervenția chirurgicală.

În scopul cuantificării intensității durerii care influențează nemijlocit la calitatea vieții, a fost utilizată scala vizuală în funcție de mimica feții (*Wong-Baker*), preoperator media fiind de 7.1 ± 0.2 , și postoperator 1.2 ± 0.1 ($p < 0.0001$) (figura 9).

4.2. Caracteristicile morfologice ale endometriozei cicatricei postoperatorii

În rezultatul studiului macro-microscopic a țesuturilor cicatriciale endometrioze colonizate s-a stabilit că acestea reprezintă nu doar o endometrioză tipică ectopică cu particularități morfo-funcționale ciclice, dar o transformare tumorală benignă pseudonodulară cu particularități frecvent progresive prin aspectele invazie și de reproducere ce induce creșterea în volum a focarului endometrioze primar. Aceste transformări caracterizează endometrioza ectopică și țesuturile endometrioze colonizate drept o tumoră - *endometriom ectopic benign de cicatrice*. Morfopatologia care pledează pentru noțiunea de *endometriom ectopic benign* evoluat în studiul dat o constituie prezența naturii endometrioze tipice (glanda cu epiteliu inactiv, circumscrisă de o manșetă nesemnificativă de stromă endometriotică cu rețea vasculară) și transformările structurii glandulare, glandular-stromal și/sau mixte prin componentul glandular chistic (figura 10).

În funcție de morfologia și morfo-patologia modificărilor, se pot distinge două forme evolutive: forma inactivă și forma activă. Forma inactivă se manifestă printr-o stromă celulară inexpressivă, glande cu epiteliul inert, vascularizare slabă și lipsa sau prezența unor capacități reactive ciclice. Forma activă este exprimată prin aspecte proliferative sau polipoide, prezența unor displazii nucleare fără atipii, stroma vascularizată și capacități reactive morfo-funcționale ciclice care sugerează riscul dezvoltării unui proces tumoral malign.

Un alt fenomen al activității sau agresivității endometriomului stabilit în studiul dat l-a constituit prezența formațiunilor globoide endometrioze neformate la distanță de focarele primare în aspecte de bucle, stromele endometrioze sau stromal-glandulare, care se privesc ca sateliți endometriozi, inclusiv la nivelul țesuturilor cu particularități structural normale (figura 11).

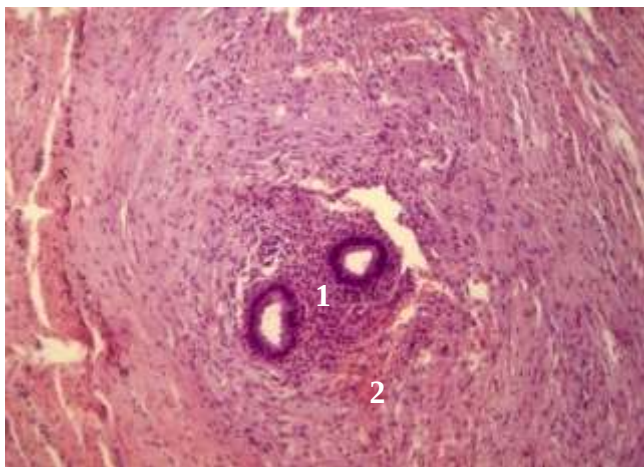


Figura 10. **Complex glandular tubular: (1) epiteliu cu caracteristici a stadiilor precoce a fazei proliferative, (2) eritrocitoză în aria stromei (colorația H&E ×75)**

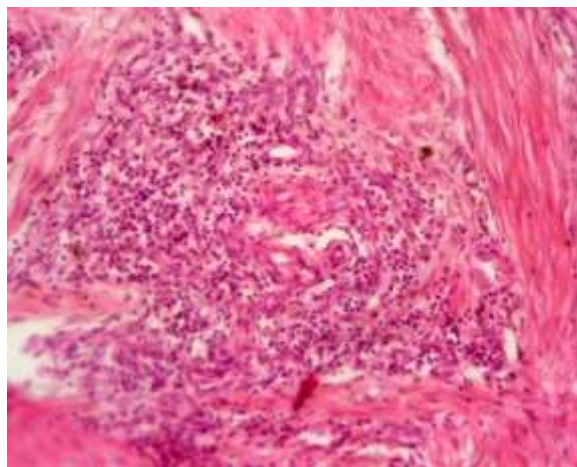


Figura 11. **Bucle stromal-vasculare cu hemosideroză și hemosiderofagi, infiltrație limfocitară elastoză focală (colorația H&E × 150)**

Acest fenomen diagnosticat în opinia noastră reprezintă activitatea progresivă a endometriomului și merită atenție în conduita postoperatorie. În endometriomul benign în funcție de capacitățile reactive ciclice, de procesele de stocare care induc apariția reacției histiocitare, macrofagale, a histiocitelor pigmentate și hemosiderofagilor precum și a intensității componentei inflamatorii limfocitare și polimorfonucleare are loc diverse transformări glandular-stromale și ale țesuturilor endometrioze colonizate de tip pseudo sau xantomatoase, pseudomixomatoase și inflamatorii persistente. O altă particularitate morfologică depistată în studiul dat a constituit

prezența elastozei la nivelul stromei și țesuturilor, caracteristici ce nu pot fi determinate într-un endometru normal. Elastoza observată poate înlocui parțial sau completamente focarele endometrioze cu implicarea țesuturilor colonizate și transformări elasto - fibrozice ale acestora, ce determină o altă formă morfologică ca fibroelastoma.

În acest mod, menționăm că diagnosticul histologic al endometriozei ectopice în special a celei cicatriciale este dificil, dar totodată este important de a ține cont că morfopatologic ea se reprezintă ca un endometriom ectopic benign cu particularități evolutive atât inactive cât și active. Ultimele cu manifestări progresive și invazive ce pot determina prezența reminiscentelor endometrioze după înlăturarea focarului primar.

O altă particularitate semnificativă este că ECP poate imita aspectele unui pseudoxantom, pseudomixom sau a unei fibroelastome care pot fi luate în cont ca forme evolutive ale endometriomului cicatricei postoperatorii. Prezența sau suspiciunea proceselor displazice proliferative pot servi un marker predictiv și sugestiv pentru riscul dezvoltării unui proces malign.

4.3. Profilul imunohistochimic al endometriozei cicatricei postoperatorii

Din cauza modificări morfologice a ECP care uneori este greu de identificat cu certitudine, în studiul curent a fost efectuată și cercetarea imunohistochimică, cu scopul confirmării definitive a diagnosticului și determinarea expresiei CD10, receptorilor de progesteron (RP), receptorilor de estrogeni (RE- α), vimentin, CK7, Ki 67.

Examenul imunohistochimic CD10 cu anticorpi monoclonali colorație difuză intensă a membranei stromei citogene (Mc+++), absența colorației celulelor endometriale (figura 12).

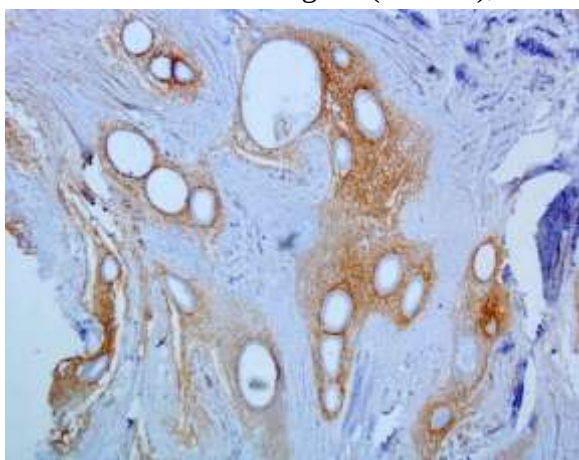


Figura 12. **Imunohistochimia (CD10):** expresia difuză a membranei stromei citogene (DAB x 40)

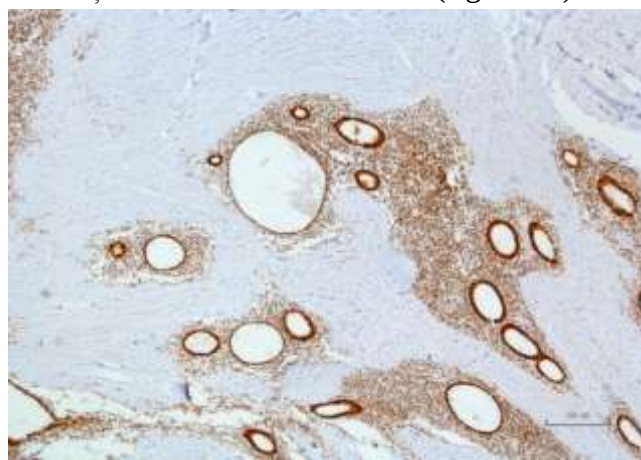


Figura 13. **Imunohistochimia (RP):** colorarea intensă a nucleelor în glandele endometriale și membrana stromei citogene (N+++ / Mc+++ (DAB x40)

În cazul utilizării anticorpilor monoclonali RP a fost identificată colorație intensă a nucleelor glandei endometriale și membranei stromei citogene (N+++ / Mc+++ (figura 13). În acest studiu distribuirea RP în ECP a variat – $95.4 \pm 0.9\%$ (95% CI: 93.30–97.56). În cazul aprecierii expresiei RE- α : colorația nucleului celulelor glandelor endometriale (N++), și a stromei citogene de diferit grad de intensitate (figura 14). Indexul Allred DC și coaut. (1998) a constituit în mediu Total Score (TS) a fost de 4.4 ± 0.5 (95% CI: 3.240–5.530), Proportion Score (PS) – 3.1 ± 0.4 (95% CI: 2.172–3.982), Intensity Score (IS) – 1.3 ± 0.1 (95% CI: 1.017–1.598).

La efectuarea examenului imunohistochimic cu CK7, în toate cazurile am obținut colorație intensă, difuză a citoplasmei glandelor endometriale (C+++), colorația stromei nu s-a determinat (figura 15).



Figura 14. Imunohistochimia (RE-α): colorația nucleului a celulelor glandelor endometriale (N++) (DAB x200)



Figura 15. Imunohistochimia (CK7): coloratie difuză citoplasmei glandelor endometriale (C+++) (DAB x400)

Atunci când examenul morfo-patologic este echivoc, examinarea imunohistochimică prin determinarea expresiei receptorilor de progesteron (RP), receptorilor estrogeni (RE-α), vimentin, CD10, CK7, Ki 67 contribuie la stabilirea definitivă a diagnosticului și determinarea gradului adecvat de rezecție a ECP.

CONCLUZII GENERALE

1. Manifestările clinice au fost prezentate prin simptomul clasic - durerea catamenială în 61.8%, și în 38.2% prin durere permanentă care nu este patognomonică pentru ECP ($p > 0.05$). Concomitent creșterea formațiunii în volum în dependență de ciclul menstrual s-a depistat în 70.6% cazuri, comparativ cu absența semnelor - 29.4% cazuri, ($p = 0.0014$). În special prezența semnelor clinice nespecifice ne impune un diagnostic diferențial foarte atent a formațiunilor peretelui abdominal.
2. Din rezultatele obținute au fost stabilite particularitățile de localizare a ECP cu predominarea: în regiunea peretelui abdominal anterior vs. regiunea perineală (82.4% vs. 17.6%, $p < 0.0001$), incizia Pfannenstiel vs. laparotomia mediană (92.3% vs. 7.7%, $p < 0.0001$). În laparotomia Pfannenstiel a fost evidențiată dominarea ei în unghiul stâng (75%) vs. unghiul drept (16.6%) vs. bilateral (4.2%) vs. central (4.2%, $p = 0.0012$). După localizare, în raport cu cicatricea postoperatorie, s-a constatat dominarea endometriomelor peretelui abdominal în proiecția cicatricei (96.55%) comparativ cu endometrioma la distanță (3.44%, $p < 0.0001$). În dependență de amplasarea endometriomului în straturile anatomice a peretelui abdominal mai frecvent a fost depistată localizarea superficială comparativ cu cea profundă (89.3% vs. 10.7%, $p < 0.0001$).
3. În baza cercetării efectuate referitor la structura intervențiilor chirurgicale predispozante dezvoltării ECP s-a constatat dominarea operației cezariene (89.3%) în comparație cu intervențiile ginecologice tradiționale și laparoscopice (10.7%, $p < 0.0001$). În cazurile ECPV a predominat epiziomia (50%) vs. suturarea rupturilor postnatale (33.3%) vs. înlăturarea chistului vaginal (16.6%). Au fost constatați factorii potențiali de risc responsabili de

- dezvoltarea ECP: operația cezariană (89.3%, $p < 0.0001$), primiparele (80%, $p < 0.0001$), operațiile programate (76%, $p = 0.0005$), membrana amniotică intactă (88%, $p < 0.0001$).
4. În prisma examinărilor ultrasonografice și dopplerografice efectuate au fost stabilite criteriile imagistice caracteristice ECP: formațiune de volum rotund/ovală, hipoecogenă cu contur hiperecogen, cu dimensiunile maxime a endometriomelor în mediu de 23.9 ± 2.7 mm (95% CI:18.25-29.45), și dimensiunile minime – 15.9 ± 2.1 mm (95% CI:11.65–20.18), cu prezența vascularizării 11(91.7%) cazuri și lipsa vascularizării în 1(8.3%), ($p = 0.0001$). În dependență de severitatea vascularizării ECP au fost stabilite trei tipuri ale ei: periferică, mixtă și centrală. Criteriile TC caracteristice pentru ECP: formațiune omogenă, cu prezența infiltrației liniare care radiază periferic la țesutul subcutan adiacent de la nodul central. Criteriile IRM caracteristice pentru ECP: prezența incluziunilor micro-hemoragice.
 5. Analiza rezultatelor tratamentului chirurgical a dedus că volumul optimal a operației constă în excizia *en bloc* cu depășirea 5-10 mm în limitele țesuturilor sănătoase, păstrând integritatea formațiunii. Localizarea superficială a endometriomului, condiționează efectuarea unei excizii extinse.
 6. În baza studiului au fost determinate următoarele particularități morfologice: (1) depistarea formelor evolutive active și inactive; (2) prezența elastozei la nivelul stromei și a țesuturilor; (3) detectarea formațiunilor globoide endometrioze neformate la distanță de focarele primare în aspecte de bucle stromele endometrioze sau stromal-glandulare apreciate ca sateliți endometriozi; (4) imitarea aspectelor morfologice a pseudoxandomului, pseudomixomului sau fibroelastomei. Profilul imunohistochimic a ECP este caracterizat prin expresia pozitivă în glandele endometriale (CK7, vimentin, RP, RE- α) și în stroma citogenă (CD10, RP, RE- α).

Recomandări practice:

1. În timpul intervențiilor chirurgicale obstetrico-ginecologice rezultate cu deschiderea cavității uterine (operația cezariană, miomectomia), în scopul profilaxiei ECP se recomandă de efectuat: (1) exteriorizarea uterului din cavitatea abdominală; (2) schimbarea meșelor folosite pentru asanarea cavității uterine; (3) utilizarea firelor de sutură separate la suturarea uterului și straturilor peretelui abdominal anterior; (4) la suturarea peretelui abdominal, utilizarea irigației sub presiune a plăgii operatorii și în deosebi a unghiurilor (la incizia Pfannenstiel) cu o cantitate substanțială de soluții saline.
2. În pofida că este o patologie rară, este logic includerea ECP în algoritmul de diagnostic diferențial a formațiunilor de volum localizate în proiecția cicatricei postoperatorii (infiltrat a cicatricei postoperatorii, abces ligatural, hernie postoperatorie, granulom, procese tumorale), la pacientele care au suportat intervenții obstetrico-ginecologice.
3. Pentru stabilirea diagnosticului de ECP preoperator în absența simptomatologiei clasice se recomandă efectuarea (USG + dopplerografie, TC, IRM), care ne relevă semnele imagistice specifice cu determinarea gradului de invazie în țesuturile adiacente ce influențează la aprecierea volumului corect al intervenției chirurgicale.
4. Prezența corelației dintre tabloul imagistic prin IRM caracteristic pentru ECP micro-hemoragiile în interiorul nodulului și procesul perefocal accentuat în dependență de perioadele ciclului menstrual, sugerează importanța efectuării IRM în zilele înainte sau imediat după *mensis*.

5. Intervenția chirurgicală cu respectarea concepției de bază a etapei rezecționale excizia *en bloc* depășind 5-10 mm în limitele țesuturilor sănătoase, cu păstrarea integrității formațiunii, asigură prevenirea recurenței. Etapa reconstructivă este efectuată în dependență de dimensiunile defectului aponevrozei prin următoarele opțiuni: în defecte mici - suturarea aponevrozei cu suturi sintetice *polypropylene* după principiul *tension free*, în defectele extinse când nu este posibil de aplicat principiul dat, se efectuează reconstrucția folosind materialul sintetic.
6. Examenul morfopatologic și profilul imunchistochimic prin determinarea expresiei receptorilor de progesteron (RP), receptorilor estrogeni (RE- α), vimentin, CK7, Ki 67 contribuie la stabilirea definitivă a diagnosticului, determinarea gradului adecvat de rezecție a formațiunii de volum.

Recomandările practice sunt prevăzute pentru specialiști în domeniul chirurgie, obstetrică și ginecologie, imagistică, morfopatologie și imunohistochimie, rezidenți și studenți seniori a Universității de Medicină.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Rindos NB, Mansuria S. Diagnosis and management of abdominal wall endometriosis: a systematic review and clinical recommendations. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(2):116-122.
2. Ozturk A, Kaya C, Bozkurtoglu H, Tan N, Yananli ZD, Ucmakli E. Scar endometrioma: an uncommon yet easily treated condition. *J Reprod Med.* 2016;61(5-6):249-53.
3. Mistrangelo M, Gilbo N, Cassoni P, Micalef S, Faletti R, Miglietta C, Brustia R, Bonnet G, Gregori G, Morino M. Surgical scar endometriosis. *Surg Today.* 2014;44(4):767-72.
4. Zhang P, Sun Y, Zhang C, Yang Y, Zhang L, Wang N, Xu H. Cesarean scar endometriosis: presentation of 198 cases and literature review. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):14.
5. Horton JD, Dezee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg.* 2008;196(2):207-12
6. Aytac HO, Aytac PC, Parlakgumus HA. Scar endometriosis is a gynecological complication that general surgeons have to deal with. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(3):292-4.
7. Ecker AM, Donnellan NM, Shepherd JP, Lee TT. Abdominal wall endometriosis: 12 years of experience at a large academic institution. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):363.e1-5.
8. Medeiros FC, Cavalcante DI, Medeiros MA, Eleutério J Jr. Fine-needle aspiration cytology of scar endometriosis: study of seven cases and literature review. *Diagn Cytopathol.* 2011;39(1):18-21
9. Erkan N, Haciyanli M, Sayhan H. Abdominal wall endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89(1):59-60.
10. Blanco RG, Parithivel VS, Shah AK, Gumbs MA, Schein M, Gerst PH. Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg.* 2003;185(6):596-8.
11. Jegan A, Dimienescu O, Dull A. M. Noi markeri pentru diagnosticul non-invaziv în endometrioza. *Jurnal Medical Braşovean.* 2014;nr.2,p.39-41
12. Francica G. Reliable clinical and sonographic findings in the diagnosis of abdominal wall endometriosis near cesarean section scar. *World J Radiol.* 2012;4(4):135-40.

13. Zhang J, Liu X. Clinicopathological features of endometriosis in abdominal wall--clinical analysis of 151 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(3):379-83.
14. Aubry G, Panel P, Thiollier G, Huchon C, Fauconnier A. Measuring health-related quality of life in women with endometriosis: comparing the clinimetric properties of the Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) and the EuroQol-5D (EQ-5D). *Hum Reprod*. 2017;1;32(6):1258-1269.
15. Zhu Z, Al-Beiti MA, Tang L, Liu X, Lu X. Clinical characteristic analysis of 32 patients with abdominal incision endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(7):742-5.
16. Fukuda H, Hideki M. Cutaneous endometriosis in the umbilical region: the usefulness of CD10 in identifying the interstitium of ectopic endometriosis. *J Dermatol*. 2010;37(6):545-9.
17. Selcuk S, Sahin S, Demirci O, Aksoy B, Eroglu M, Ay P, Cam C. Translation and validation of the Endometriosis Health Profile (EHP-5) in patients with laparoscopically diagnosed endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;185:41-4.
18. Savelli L, Manuzzi L, Di Donato N, Salfi N, Trivella G, Ceccaroni M, Seracchioli R. Endometriosis of the abdominal wall: ultrasonographic and Doppler characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(3):336-40.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste științifice internaționale**

- ✓ **în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS**

1. Mishin I., Mishina A., **Zaharia S.**, Zastavitsky. G. Rectus Abdominis Endometrioma after Caesarean Section. *Case Rep Surg*. 2016:4312753. ISSN 2090-6900.
- ✓ **în reviste din străinătate recunoscute**
2. Ghidirim Gh., Mișin I., Mișina A., Rojnoveanu Gh., **Zaharia S.**, Chemencedji I. Endometrioza mușchilui rect abdominal. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), pp.16-22. ISSN 0041-6940.
3. Mișina A., **Zaharia S.**, Mișin I., Petrovici V. Endometrioza cicatricială perineală și vaginală. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, vol.50, nr.2 (suppl. 1), pp.70-75. ISSN 0041-6940.
4. **Zaharia S.** Endometrioza ombilicală. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2016, vol.51, nr.1 (suppl. 1), pp.211-214. ISSN 0041-6940.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

5. Mișina A., **Zaharia S.**, Mișin I., Fuior L., Petrovici V. Endometrioza cicatricei postoperatorii după operație cezariană. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2014, nr. 3(44), pp. 122-126. ISSN 1857-0011.
6. **Zaharia S.** Transformarea malignă a endometriozei cicatricei postoperatorii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2015, nr. 4(49), pp. 73-77. ISSN 1857-0011.
7. Mișina A., **Zaharia S.**, Mișin I., Pochin A., Fuior-Bulhac L. Diagnostic preoperator al endometriomei cicatricei postoperatorii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2015, nr. 4(49), pp. 48-51. ISSN 1857-0011.

8. Mișina A., Mișin I., **Zaharia S.**, Chemencedji I. Endometrioză cicatricială postoperatorie după miomectomie. *Buletin de Perinatologie*. 2016, nr.1(69), pp. 137-140. ISSN 1810-5289.
9. **Zaharia S.**, Mișina A., Mișin I. Endometrioză cicatricială postoperatorie complicată cu hemoragie externă: prezentare de caz. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2018, vol.15, nr.1, pp.93-101. ISSN 23451-6705.
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale**
10. **Zaharia S.**, Mishina A., Mishin I., Ghidirim Gh. Incisional endometrioma of the abdominal wall. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2014, vol.49, nr. (suppl. 1), p.A-130(P-105). ISSN 0041-6940.
11. Mișina A., **Zaharia S.**, Mișin I., Ghidirim Gh. Endometrioma cicatricială postoperatorie cauzată de operația cezariană. *ALXVI-lea Congres Național al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România*. Volum Rezumate. Cluj-Napoca, 2014, pp. 139-140. (P 15). ISSN 1220-5532.
12. Ghidirim Gh., Mișin I., Mișina A., **Zaharia S.**, Gheorghită V. Endometrioma inciziei Pfannenstiel. *A XXXVI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova "Iacomi Răzeșu" și A VIII-a Conferință de Chirurgie cu participare internațională*. Volum Rezumate. Piatra-Neamț, România, 2014, pp.92-93. ISBN: 978-606-13-2094-3
13. Ghidirim Gh., Mișin I., Mișina A., **Zaharia S.**, Gheorghită V. Endometrioma cicatricială postoperatorie a peretelui abdominal: douzeci și patru cazuri consecutive. *A XXXVII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova "Iacomi – Razesu"*. Piatra-Neamț, 2015, Volum de Rezumate. pp.85-86. ISBN: 978-606-13-2460-6.
14. Ciobanu Gh., Ghidirim Gh., Mishin I., Mishina A., **Zaharia S.** Les particularités du diagnostic et du traitement chirurgical de l'endométriose de la cicatrice postopératoire. *La XX-ème Session des Journées Médicales Baalkaniques la deuxième séance scientifique commune avec L'Académie Nationale de Médecine de France*. Paris, 2015, Programme/Livre des Résumés. A63 (T5-05). ISSN 0041-6940.
15. Гидирим Г.П., Мишин И.В., Мишина А.Е., **Захария С.Л.** Эндометриоз послеоперационного рубца передней брюшной стенки. *XXIII з'їздї хїрургїв України. Збїник наукових робїт. «Клінічна хїрургїя»*. Київ, 2015, с.73. ISSN 0023-2130.
16. Гидирим Г.П., Мишин И.В., Мишина А.Е., **Захария С.Л.** Эндометриоз послеоперационного рубца. *Альманах Института хирургии имени А.В.Вишневского*. 2015, №2, с.371-372. ISSN 2075-6895.
17. Mișina A., **Zaharia S.**, Ghidirim Gh., Ghimpu V., Mișin I. Postoperative scar endometriosis: 31 consecutive cases. În: *Al 13-a Ediție a Conferinței Naționale Zilele Medicale "Vasile Dobrovici" și al 4-lea Congres al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie*. *Ginecologia.ro Journal*. 2016, nr.11 (supl.1). p.83. ISSN 2344-2301.
18. Ghidirim Gh., Mișin I., Mișina A., **Zaharia S.**, Vasilev V. Endometrioză cicatricială condiționată de operația cezariană. *Congresul Național de Chirurgie*. Sinaia, România, 2016, pp. 260-261. <http://cnc.ralcom.ro/>
19. Мишина А.Е., Гидирим Г.П., Мишин И.В., **Захария С.Л.**, Васильев В.Е. Эндометриоз передней брюшной стенки после кесарева сечения. В: *XXIX Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»*. Москва, 2016, с.154-155. ISBN: 978-5-906484-18-5

20. **Захария С.Л.** Эндометриоз послеоперационного рубца. *Международной научно-практической конференции*. Белгород, 2017, с.91-94. ISBN: 978-5-9500429-4-2.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale**

21. Ghidirim Gh., Mișin I., Mișina A., **Zaharia S.** Particularități de diagnostic și tratament chirurgical al endometriozei cicatricei postoperatorii. *Arta Medica*. 2015. nr.3(56). pp.41-42. ISSN 1810-1852.
22. **Zaharia S.**, Mișin I., Mișina A., Fuior-Bulhac L., Cuțitari I., Crăciun V. Endometrioza cicatricei postoperatorii: caracteristici Doppler-ultrasonografice. *Al IV-lea Congres al Medicilor Imagistici din Moldova cu participarea internațională. The Moldovan Medical Journal. Special Edition*. 2018. pp.87-88. ISSN 2537-6373.
23. **Zaharia S.**, Mișin I., Mișina Ana, Petrovici V. Particularitățile morfologice caracteristice endometriozei cicatricei postoperatorii. *Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova, cu participare internațională. Arta Medica*. 2019. nr. 3 (72). p. 178. ISSN 1810-1852.

ADNOTARE

Zaharia Sergiu „**Endometrioza cicatricei postoperatorii: optimizarea diagnosticului și tratamentului**”. Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2020. Teza este expusă pe 120 pagini, conține - introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, 5 tabele, 110 figuri, 274 surse bibliografice. La tema tezei au fost publicate 23 lucrări.

Cuvinte-cheie: endometrioza cicatricei postoperatorii (ECP), endometrioza mușchiului rect abdominal, endometrioza perineală, dureri catameniale, operație cezariană, profil imunohistochimic.

Domeniu de studiu: 321.13 – chirurgie

Scopul lucrării: Optimizarea managementului diagnostic-curativ al pacientelor cu endometrioza cicatricei postoperatorii prin analiza variată a criteriilor clinice, imagistice, morfologice și a rezultatelor tratamentului chirurgical.

Obiectivele lucrării: (1) studierea manifestărilor clinice și particularităților de localizare a ECP; (2) determinarea structurii intervențiilor precedente și definitivarea factorilor de risc cauzatori de dezvoltarea ECP; (3) stabilirea criteriilor imagistice (ultrasonografice (USG), dopplerografice (DG), tomografice (TC), imagistice prin rezonanță magnetică (IRM), și a particularităților anatomo-topografice ale endometriozei cicatricei postoperatorii; (4) determinarea volumului optimal al intervenției chirurgicale în endometrioza cicatricei postoperatorii bazate pe studierea rezultatelor precoc și la distanță; (5) determinarea particularităților morfologice și a profilului imunohistochimic ale endometriozei cicatricei postoperatorii.

Noutatea și originalitatea cercetării: În baza evaluării clinice au fost stabiliți factorii de risc principali de dezvoltare al ECP. Studiul prezent a demonstrat prezența semnelor clinice nespecifice. Au fost stabilite următoarele particularități caracteristice ECP: predominarea în regiunea peretelui abdominal anterior, dominarea endometriomelor unice, mai frecvent în incizia Pfannenstiel cu prevalența unghiului stâng a cicatricei postoperatorii. Au fost determinate criteriile imagistice de diagnostic (USG, DG, TC și IRM), cu aprecierea informativității înalte a acestor metode în diagnosticul ECP. Au fost dovedite principiile de bază a tratamentului chirurgical al ECP: păstrarea integrității formațiunii și excizia chirurgicală *en bloc* (R₀). Elaborate criteriile aplicării metodei de reconstrucție a peretelui abdominal după excizia endometriomului. Studiate particularitățile morfologice și imunohistochimice (CD10, RE- α , RP, CK7, vimentin) al ECP. Evaluate rezultatele tratamentului chirurgical al ECP la distanță, și apreciate calitatea vieții a pacientelor cu ECP conform scorului EHP-5.

Problema științifică soluționată constă în elaborarea și implementarea metodologiei de diagnostic și tratament al ECP, care va contribui la ameliorarea rezultatelor, prevenirea recidivei, și îmbunătățirea calității vieții.

Semnificația teoretică: S-au stabilit factorii potențiali de risc ce favorizează apariția ECP. A fost justificată importanța metodelor imagistice în depistarea și stabilirea diagnosticului de ECP preoperator. Studiată informativitatea testelor serologice (markerului tumoral CA-125, valorilor preoperatorii a volumului mediu trombocitar, și indexul neutrofil/limfocitar) în diagnosticarea ECP. Specificate principiile de bază ale tratamentului chirurgical al ECP. Determinat rolul examenului morfologic și profilului imunohistochimic în stabilirea definitivă a diagnosticului de ECP.

Valoarea aplicativă a lucrării: Sunt argumentate și formulate principiile diagnosticului și a tratamentului chirurgical al ECP.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza cercetării, au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament a pacienților cu ECP în secțiile de chirurgie IMSP Institutul de Medicină Urgentă (Chișinău, Republica Moldova), în secția de ginecologie chirurgicală IMSP Institutul Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic al catedrei de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Au fost obținute 5 acte de implementare în practică.

РЕЗЮМЕ

Захария Сергей «Эндометриоз послеоперационного рубца: оптимизация диагностики и лечения». Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2020. Диссертация изложена на 120 страницах, состоит из введения, 4 глав, синтеза полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, 5 таблиц, 110 рисунков. Библиография включает 274 источника. По теме диссертации опубликовано 23 печатных работ.

Ключевые слова: эндометриоз послеоперационного рубца (ЭПР), эндометриоз прямой мышцы живота, перинеальный эндометриоз, катамениальные боли, кесарево сечение, иммуногистохимический профиль.

Область исследования: 321.13 – хирургия

Цель работы: Оптимизация лечебно-диагностического менеджмента больных с ЭПР на основании многостороннего анализа клинических, радиологических, морфологических критериев и результатов хирургического лечения.

Задачи исследования: (1) изучить клинические манифестации и особенности локализации ЭПР; (2) определить структуры предшествующих операций и факторов риска, влияющих на развитие ЭПР; (3) установить радиологические признаки (на основании ультрасонографии (УСГ), доплерографии (ДГ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) и анатомо-топографические характеристики ЭПР; (4) определить оптимальный объем хирургического вмешательства при ЭПР на основании изучения ближайших и отдаленных результатов; (5) изучить морфологические особенности и иммуногистохимический профиль ЭПР.

Новизна и оригинальность исследований: На основании оценки клинического материала установлены основные факторы риска ЭПР. Данное исследование продемонстрировало наличие неспецифических клинических симптомов при ЭПР. Были установлены характерные особенности ЭПР: преимущественная локализация в области передней брюшной стенки, преобладание единичных эндометриом, чаще при лапаротомии по Пфannenштилю и преимущественно локализуются в левом углу послеоперационного рубца. Установлены радиологические (УСГ, ДГ, КТ и МРТ) признаки ЭПР и определена высокая информативность методов при данной патологии. Определены основополагающие принципы хирургического лечения ЭПР: сохранение целостности эндометриомы и ее иссечение *en bloc* (R₀). Разработаны критерии реконструкции передней брюшной стенки после иссечения эндометриомы. Изучены морфологические и иммуногистохимические (CD10, RE-α, RP, CK7, vimentin) характеристики ЭПР. Оценены отдаленные результаты и качество жизни (балльная система EHR-5) после хирургического лечения ЭПР.

Решенная научная проблема состоит в разработке и внедрении методологии диагностики и хирургического лечения ЭПР, что способствует улучшению результатов, профилактики рецидивов и улучшению качества жизни.

Теоретическая значимость: Установлены факторы риска развития ЭПР. Обоснована важность радиологических методов в визуализации и диагностике ЭПР. Изучена информативность серологических тестов (онкомаркера СА-125, среднего количества тромбоцитов и нейтрофильно-лимфацитарного индекса) в диагностике ЭПР. Установлена роль морфологических и иммуногистохимических методов в окончательной диагностике ЭПР.

Практическая значимость: Аргументированы и сформулированы основные принципы диагностики и хирургического лечения ЭПР.

Внедрение научных результатов: На основании данного исследования внедрены новые методы диагностики и лечения пациенток с ЭПР в хирургических отделениях ПМСУ Института ургентной медицины (г. Кишинев, Республика Молдова) и в отделении оперативной гинекологии ПМСУ Института матери и ребенка (г. Кишинев, Республика Молдова), а также в педагогическом процессе кафедры хирургии №1 им. Н. Анестиади Университета медицины и фармации им. Н.Тестемицану. По результатам исследования получены 5 свидетельств по внедрению в медицинскую практику.

ANNOTATION

Zaharia Sergiu, “**Postoperative scar endometriosis: optimization of diagnosis and treatment**” PhD Thesis, Chisinau, 2020. This research work comprises 120 pages, including introduction, 4 chapters, synthesis of the obtained results, conclusions, practical recommendations, 5 tables, 110 figures, and 274 bibliographic sources. The research findings were published with in 23 scientific works.

Key-words: postoperative scar endometriosis (PSE), endometriosis of rectus abdominis muscle, perineal endometriosis, catamenial pain, cesarean section, immunohistochemistry profile.

Research domain: 321.13 – surgery

The purpose of the study: To provide optimal diagnostic and treatment management of the patients with PSE by assessing a range of clinical, imaging and morphological criteria, as well as surgical treatment outcomes.

The research objectives: (1) To study the clinical manifestations and localization features of PSE; (2) to determine the past surgery structure and define the causative risk factors for PSE; (3) to establish the imaging criteria (ultrasound, Doppler, CT, MRI scan) and the anatomical and topographical features of postoperative scar endometriosis; (4) to determine the optimal surgical volume in PSE based on the study of early and long-term results; (5) to determine the morphological features and immunohistochemistry profile of PSE.

Novelty and scientific originality: The main risk factors for PSE development were identified based on the clinical assessment. The present study has demonstrated the presence of nonspecific clinical signs. The following features have been established: the predominance on the anterior abdominal wall region, dominance of single endometriomas, incision of Pfannenstiel, left angle of the Pfannenstiel laparotomy. The diagnostic criteria (ultrasound, Doppler, CT, MRI) were determined, which proved to be highly informative in the diagnosis of PSE. There have been proven the following basic principles of surgical treatment in PSE: preserving the integrity of the structure; en bloc surgical excision. There were developed the criteria for applying the method of reconstruction of the abdominal wall, following the endometrioma removal. The morphological features and the immunohistochemistry profile of the PSE were also studied. Both the long-term treatment outcomes and quality of life, based on EHP-5 score, were assessed within this research.

The scientific issue to be solved consists of development and implementation of the PSE diagnostic and treatment approach, which help improve patient outcomes, prevent relapses, and enhance quality of life.

Theoretical significance: This research paper identified the potential risk factors, leading to the onset of PSE. The importance of the imagistic methods for the preoperative diagnosis has also been justified. The serological tests (tumor marker CA-125, preoperative values of the mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio) proved to be highly informative in diagnosing PSE. The basic principles of the surgical treatment were specified. This research emphasizes the morphological features and immunohistochemistry profile for definite diagnosis of PSE.

The applicative value of the research: The research findings formulated and justified the principles of PSE diagnosis and surgical treatment.

Implementation of scientific results: The study results enabled implementation of the new methods of diagnosis and treatment of the PSE patients with in the surgical units, at Emergency Medicine Institute (Chisinau, Republic of Moldova), Department of Gynecology Surgery, Department of Research, at the Health Care Institute of Mother and Child (Chisinau, Republic of Moldova) and within the teaching process of “Nicolae Anestiadi” Department of Surgery No.1, at Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. Five certificates have been obtained to be implemented into practice.