

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

CZU: 618.145-007.415-091.8(043.2)

CAZACU Eugeniu

**STUDIUL HISTOLOGIC ȘI IMUNOHISTOCHIMIC
AL PROCESULUI DE INVAZIVITATE
DIN ENDOMETRIOZA EXTRAGENITALĂ**

311.02 – ANATOMIA PATOLOGICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată la Catedra de Patologie, Disciplina morfopatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și Disciplina de morfopatologie a Universității de Medicină și Farmacie din Craiova, România

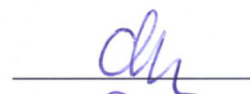
Conducător:

Zota Eremei,
dr. hab. șt. med., prof. univ.
academician al AȘM



Conducător prin cotutelă:

Mărgăritescu Claudiu,
dr., prof. univ., UMF Craiova, România



Membrii comisiei de îndrumare:

Melnic Eugen,
dr. hab. șt. med., conf. univ.
Vataman Vladimir,
dr. șt. med., conf. univ.



Susținerea va avea loc la 11.06.2025 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 23.12.2024 (proces verbal nr .52).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Fulga Veaceslav
dr. hab. șt. med., conf. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”



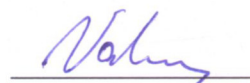
Membrii:

Zota Eremei
dr. hab. șt. med., prof. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”, academician al AȘM
Mărgăritescu Claudiu
dr., prof. univ., UMF Craiova, România

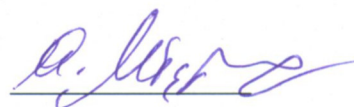


Referenți oficiali:

Vataman Vladimir
dr. șt. med., conf. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”
Pretula Ruslan
dr. șt. med., conf. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”



Haidîrlî Ion
dr. hab. șt. med., conf. cercet.
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
Mișina Ana
dr. hab. șt. med., conf. cercet.
Institutul Mamei și Copilului



Autor

Cazacu Eugeniu



CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	4
LISTA FIGURILOR	5
LISTA TABELELOR	7
INTRODUCERE	8
1. REPERE ONTOGENETICE DE EMBRIOLOGIE ȘI ANATOMIE ÎN EVOLUȚIA ECTOPIEI ENDOMETRIALE	11
1.1. Embriologia, anatomia, histo- și fiziopatologia corpului uterin	11
1.2. Etiologia, patogeneza, clasificarea și principiile de diagnostic ale endometriozei extragenitale	16
1.3. Rolul tranziției epitelio-mezenchimale și a matrix metaloproteinazelor în endometrioza extragenitală	28
1.4. Rolul matrix metaloproteinazelor în procesul de invazivitate din endometrioza extragenitală	31
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	33
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	33
2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic	34
2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor	38
3. PARTICULARITĂȚI SOCIO-DEMOGRAFICE, HISTOLOGICE ȘI PROFILUL IMUNOHISTOCHEMIC DE INVAZIVITATE A ENDOMETRIOZEI EXTRAGENITALE	40
3.1. Evaluarea clinico-epidemiologică a pacientelor cu endometrioză extragenitală	40
3.2. Studiul clinico-topografic al pacientelor cu endometrioză	45
3.3. Particularitățile histopatologice ale leziunilor de endometrioză extragenitală ..	48
3.4. Evaluarea imunohistochimică a endometriozei de diferită localizare	55
4. CORELAȚIA FACTORILOR DE AGRESIVITATE DIN ENDOMETRIOZA EXTRAGENITALĂ	74
4.1. Evaluarea clinico-paraclinică a lotului de studiu	74
4.2. Repere de diagnostic în endometrioza extragenitală	79
4.3. Influența matrix metaloproteinazelor asupra evoluției endometriozei	81
4.4. Caracteristica procesului de tranziție epitelio-mezenchimală în endometrioză ..	83
CONCLUZII GENERALE	86
RECOMANDĂRI PRACTICE	87
BIBLIOGRAFIE	88
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	102
CURRICULUM VITAE	120
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	124

LISTA ABREVIERILOR

AMH	- hormon anti-müllerian
CA-125	- marker tumoral seric
CD10	- marker stromal CD10
CXCR4	- receptorul chemokine
EMT	- tranziția epitelio-mezenchimală
ER	- receptorul de estrogen
H-E	- hematoxină-eozină
HRP	- peroxidaza din hrean
MMP	- metaloproteinazele matriciale
MT	- colorare tricrom Masson
PBS	- soluție salină tamponată cu fosfat
PR	- receptorul de progesteron
SDF-1	- factor-1 derivat din celula stromală
TC	- tomografie computerizată
TDF	- factorul de determinare testiculară

LISTA FIGURILOR

Figura 1.	Endometrul în faza proliferativă	15
Figura 2.	Endometrul în faza secretorie	16
Figura 3.	Clasificarea Enzian a endometriozei.....	22
Figura 4.	Mecanismul de bază al tranziției epitelio-mezenchimală.....	30
Figura 5.	Vârsta medie a pacienților cu endometrioză extragenitală	40
Figura 6.	Repartiția cazuisticii pe grupe de vârstă	41
Figura 7.	Incidența endometriozei extragenitale în (%) pentru perioada 2011 – 2018.....	41
Figura 8.	Repartizarea pacienților în funcție de mediul de proveniență (%).....	42
Figura 9.	Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de metoda de naștere (%).....	43
Figura 10.	Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de numărul de sarcini (%)	43
Figura 11.	Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de numărul de nașteri (%)	44
Figura 12.	Repartizarea pacienților din lotul de studiu în funcție de durata afecțiunii (%)	44
Figura 13.	Durata medie a endometriozei extragenitale la paciențele din lotul de studiu	45
Figura 14.	Frecvența acuzelor la paciențele cu endometrioză extragenitală (%).....	45
Figura 15.	Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de localizarea afecțiunii (%)	46
Figura 16.	Expresia CA-125 la paciențele cu endometrioză.....	47
Figura 17.	Endometrioza extragenitală după operație cezariană aspect nodular	47
Figura 18.	Endometrioza la nivelul colonului ascendent.....	48
Figura 19.	Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de rezultatele studiului histopatologic și histochimic (%).....	49
Figura 20.	Endometrioza în peretele colonic	50
Figura 21.	Endometrioza la nivelul rectului.....	50
Figura 22.	Endometrioza la nivelul apendicelui	50
Figura 23.	Endometrioza vezicii urinare	51
Figura 24.	Endometrioza peretelui abdominal după operație cezariană	52
Figura 25.	Endometrioza sacului herniar inghinal	52
Figura 26.	Endometrioza cicatricii peretelui abdominal după operație cezariană	53
Figura 27.	Focare de endometrioză în granulom de fir pe cicatrice după operație	53
Figura 28.	Colorația Trichrom Masson în modificarea GOLDNER – intensitatea componentei de colagen în stroma endometrioică.....	54
Figura 29.	Valorile medii a anticorpilor ER, PR și a markerului stromal CD10 la paciențele cu endometrioză extragenitală.....	56
Figura 30.	Expresia markerilor ER și PR în endometrioza extragenitală	57

Figura 31. Expresia markerilor ER și PR în endometrioza vezicii urinare imaginile A, B, C și D în hernie inghinală.	58
Figura 32. Expresia markerului CD10 în endometrioza extragenitală.....	59
Figura 33. Expresia markerului MMP-1 în endometrioza extragenitală.....	60
Figura 34. Expresia markerului MMP-2 în endometrioza extragenitală.....	61
Figura 35. Expresia markerului MMP-9 în endometrioza extragenitală.....	62
Figura 36. Expresia markerului MMP-14 în endometrioza extragenitală.....	63
Figura 37. Valorile medii ale expresiei markerilor implicați în remodelarea matricei extracelulare la paciențele cu endometrioză extragenitală	64
Figura 38. Expresia markerilor MMP-1, MMP-2, MMP-9 și MMP-14 la nivelul endometrului normal.....	66
Figura 39. Expresia receptorului CXCR-4 în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal.....	66
Figura 40. Valorile medii ale scorurilor expresiei SDF-1 și CXCR-4 la paciențele cu endometrioză extragenitală.	67
Figura 41. Expresia factorului SDF-1 derivat din celule stromale în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal	68
Figura 42. Valorile medii ale scorurilor markerilor specifici procesului de tranziție epitelio-mezenchimală la paciențele cu endometrioză extragenitală.....	69
Figura 43. Imunoexpresia markerilor E-cadherină/Vimentină în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal.....	70
Figura 44. Imunoexpresia markerilor E-cadherină/Vimentină în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal.....	71
Figura 45. Imunoexpresia markerilor N-cadherină în endometrioza și la nivelul endometrului normal.....	72
Figura 46. Imunoexpresia markerului TWIST în endometrioza și la nivelul endometrului normal.....	73

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.	Clasificarea endometriozei revizuită conform Societății Americane a Medicinii Reproductive	23
Tabelul 2.	Anticorpii utilizați în studiul imunohistochimic	36
Tabelul 3.	Distribuția cazuisticii pe grupe de vârste.....	40
Tabelul 4.	Distribuția pacientelor în funcție de țara de origine	42
Tabelul 5.	Valorile medii ale MMP la pacientele din lotul de studiu.....	65

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate. Endometrioza este o patologie benignă a sistemului genital feminin, hormonal dependentă, histologic definită prin implantarea glandelor și a stromei din mucoasa uterului în afara cavității uterine, în diverse organe și țesuturi. Diagnosticul este stabilit, în cele mai multe cazuri, macroscopic prin laparoscopie. Confirmarea histologică este esențială, deoarece în multe cazuri originea leziunilor endometriozei nu este confirmată [20, 40, 46, 94, 126, 176, 223, 229].

Endometrioza rămâne o maladie controversată cu multiple simptome (durere pelvină cronică, dismenoree, dispareunie profundă, infertilitate, disurie, dischezie), cu efecte negative semnificative asupra activității sociale, ocupaționale și psihologice, care afectează substanțial calitatea vieții pacientelor [2, 48, 58, 76, 151, 152, 183].

Adevărata prevalență a endometriozei extragenitale este necunoscută, din cauza lipsei unor studii bine definite și multiplelor studii de caz sau serii de cazuri [30, 38, 88, 112, 136, 149]. Cu toate acestea numărul raportărilor de cazuri de endometrioză extrapelvină și extragenitală a crescut [88]. Conform rezultatelor a 2 revizuii sistematice a literaturii recente, publicate în 2023 și 2024, incidența endometriozei crește anual, iar prevalența la nivel global a fost estimată la 170-190 de milioane de femei [69, 222]. Conform opiniei unor savanți, endometrioza extragenitală apare la 5-9% din totalul femeilor cu endometrioză [59, 65, 126, 183].

Diagnosticul întârziat este o altă problemă proeminentă în endometrioză, în special în localizările extragenitale [5, 57, 62, 63, 88, 162, 210], care prezintă o varietate de simptome în funcție de localizarea și severitatea leziunilor. În scopul diagnosticului timpuriu, au fost efectuate studii pentru a determina activitatea matrix metaloproteinazelor (MMP) în leziunile endometriozei ectopice. Cu toate că prezența și rolul MMP în endometrioză sunt incontestabile, secvența exactă a evenimentelor este neclară din cauza activității variabile a acestor endopeptidaze în funcție de numeroși factori, cum ar fi faza ciclului menstrual sau tipul leziunii [11, 21, 22, 98, 127, 206]. Astfel, la momentul actual, diagnosticul corect sau excluderea acestuia necesită încă o procedură invazivă de laparoscopie sau laparotomie [21, 53].

Este important de luat în considerație și faptul că unele femei prezintă forme pauci sau asimptomatice ale maladiei și ca urmare nu solicită asistență medicală și tratament [46, 59, 62, 94, 176, 216]. Prevalența exactă a endometriozei asimptomatice nu este cunoscută, dar prezența acestei maladii a fost raportată la 3-45% dintre femeile supuse sterilizării laparoscopice [46, 59, 62, 94, 216].

Astfel, endometrioza extragenitală, considerată în mod tradițional rară, a fost raportată într-un număr considerabil de cazuri cu o creștere a incidenței în ultimele decenii. Aceste forme sunt mai frecvente decât se credea anterior și prezintă dificultăți substanțiale de diagnostic datorită variabilității prezentării clinice [12, 65, 88]. Abordările bazate pe dovezi ale diagnosticului și tratamentului endometriozei extragenitale rămân imature, având în vedere prevalența scăzută și calitatea limitată a cercetărilor disponibile în literatura de specialitate, dar și solicitarea frecventă a consultației la un alt medic decât cel obstetrician-ginecolog [46, 88]. În plus, endometrioza nu are biomarkeri non-invazivi disponibili, cu sensibilitate și specificitate suficientă [53, 162, 172], iar

continuarea cercetărilor fundamentale și clinice vor elucida etiologia și patogeneză, vor perfecția diagnosticul și tratamentul endometriozei extragenitale [88].

Prin urmare, actualitatea problemei de cercetare a endometriozei este determinată de frecvența înaltă, consecințele nefaste și diverse complicații asociate, inclusiv înregistrate și în Republica Moldova. Acestea au justificat abordarea problemei în cauză, utilizarea unei metodologii complexe anatomo-patologice întru revizuirea și cercetarea particularităților evolutive ale endometriozei extragenitale.

Scopul cercetării: Evaluarea imuno-morfologică a focarelor de endometrioză extragenitală în vederea stabilirii potențialului de invazivitate și a criteriilor de diagnostic.

Obiectivele cercetării:

1. Identificarea histopatologică a leziunilor de endometrioză extragenitală cu conturarea unui tablou macroscopic și microscopic particular acestor leziuni;
2. Evaluarea imunohistochimică a leziunilor de endometrioză prin utilizarea markerilor pentru ER, PR și CD10;
3. Aprecierea imunohistochimică a potențialului de invazivitate al leziunilor de endometrioză extragenitală prin investigarea markerilor MMP-1 (colagenaza interstițială), MMP-2 (gelatinaza-A), MMP-9 (gelatinaza-B) și MMP-14 (proteaza transmembranară de tip 1);
4. Stabilirea modificărilor axului SDF-1/CXCR-4 în procesele de invazie a endometrului ectopic;
5. Evaluarea expresiei markerilor specifici procesului de tranziție epitelio-mezenchimală (E-cadherină/Vimentină) în endometrioza extragenitală.

Noutatea științifică a cercetării. În premieră au fost identificați markeri de prognostic cu cea mai mare capacitate de predicție a potențialului agresiv local și recidivant al acestor leziuni. Studiul MMP, deși nu este unul nou, aduce date originale privind implicarea acestora în modelarea matricei extracelulare și invazivitatea locală a leziunilor de endometrioză. Un element de noutate îl constituie panelul de MMP selectat de noi (MMP-1 – colagenaza interstițială, MMP-2 – gelatinaza-A, MMP-9 – gelatinaza-B, MMP-14 – proteaza transmembranară de tip 1), care nu a fost utilizat în nici unul din studiile accesibile de până în prezent. Cercetările anterioare au luat în calcul doar MMP-1 și MMP-2 sau MMP-9 și MMP-14 în procesul de endometrioză genitală și nu în leziunile cu localizare extragenitală. În plus, a fost determinată expresia MMP nu numai la nivelul elementelor glandulare și stromale ale leziunilor de endometrioză, dar și în țesuturile extragenitale pentru a evalua corelarea între leziunile maladiei și țesuturile în care se dezvoltă acestea.

Pentru prima dată au fost investigate simultan expresiile SDF-1 și CXCR-4, în 3 compartimente: celulele glandulare endometriale, celulele stromale endometriale și stroma adiacenta implanturilor extragenitale. În studiul dat ne-am axat pe expresia concomitentă a markerilor E-cadherină/Vimentină la nivelul leziunilor de endometrioză extragenitală. În premieră au fost determinate leziunile în care procesul de tranziție epitelio-mezenchimală (EMT) este cel mai activ și cu cel mai mare potențial de invazivitate loco-regională.

Problema științifică soluționată a constat în determinarea gradului de expresie a markerilor de agresivitate, precum E-cadherina, Vimentina, N-cadherina și Twist în progresia endometriozei.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Studiul a pus în evidență date noi privind originea și dezvoltarea leziunilor de endometrioză extragenitală de diversă localizare și implicarea unor mecanisme moleculare în patogenia acestei afecțiuni. Stabilirea celor mai utili biomarkeri ai prognosticului endometriozei extragenitale contribuie la stratificarea corectă a pacienților pentru un tratament ținut și eficient, aprecierea evoluției, invazivității și riscului de recidivă a maladiei.

Publicații la tema tezei. La subiectul tezei au fost publicate 27 de lucrări științifice, inclusiv 1 articol în reviste SCOPUS, 1 articol în reviste din străinătate, 3 articole în reviste naționale recenzate. Totodată au fost obținute 1 certificat de inovator și 1 act de implementare a inovației în procesul științifico-practic.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 124 pagini, care include toate elementele obligatorii stipulate de Ghidul în vigoare (2017), iconografic reprezentată prin 5 tabele, 1 formulă statistică și 45 figuri, incluse în text, 231 surse bibliografice.

Cuvinte-cheie: endometrioză extragenitală, studiu imunohistochimic, potențialul de invazivitate, matrice extracelulară, tranziție epitelio-mezenchimală.

Studiile doctorale au fost realizate în perioada 2015-2020 la Catedra de Patologie, disciplina morfopatologie a Facultății de Medicină nr. 1 a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova și Disciplina de morfopatologie, Universitatea de Medicină Craiova, România.

Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului a fost obținut în data de 16 martie 2017, proces verbal nr. 63.

1. REPERE ONTOGENETICE DE EMBRIOLOGIE ȘI ANATOMIE ÎN EVOLUȚIA ECTOPIEI ENDOMETRIALE

1.1. Embriologia, anatomia, histo- și fiziopatologia corpului uterin

Majoritatea componentelor tisulare a organelor genitale feminine sunt de origine mezodermică. Ele se diferențiază de la începutul vieții intrauterine sub acțiunea cromozomilor sexuali și apoi a hormonilor fetalii și materni. În absența genei SRY, care este determinantă testiculară, celulele germinale au tendință nativă de dezvoltare ovariană. Diferențierea sexuală a fătului se produce în prima jumătate a sarcinii, iar în a doua tractul genital nou crește în dimensiuni.

Căile genitale feminine încep să se formeze din perioada fetală precoce, la aproximativ 12 săptămâni de gestație, procesul fiind asociat cu dezvoltarea întregului sistem müllerian structură cu origine mezodermică. Dezvoltarea și creșterea uterului este controlată de interacțiunile reciproce dintre epiteliul cu origine în ductele mülleriene și celulele mezenchimului adiacent, care aparțin crestei uro-genitale și vor genera peretele fibro-muscular uterin.

Dezvoltarea uterului este divizată în trei etape:

1. Săptămânile 6-9 – fuziunea caudală pe linia mediană a ductelor mülleriene și conexiunea cu sinusurile uro-genitale;
2. Săptămânile 10-13 – fuziunea ascendentă a ductelor mülleriene.
3. Săptămânile 14-18 – resorbția septului medial și separarea inițială a porțiunii caudale a ductelor mülleriene pentru a forma canalul utero-vaginal. Acestea constituie originea cavității uterine și 2/3 superioare a vaginului.

În cursul dezvoltării, organele genitale feminine parcurg o perioadă indiferentă sau gonadal nediferențiată și o perioadă diferențiată sau gonadal diferențiată [186, 195].

Stadiul indiferent. În stadiul indiferent embrionul prezintă ambele canale, canalul Wolff (mezonefric) și canalul Müller (paramezonefric). Canalele mülleriene se dezvoltă începând cu prima săptămână a celei de-a doua luni de sarcină, în timp ce canalele wolffiene și sinusul uro-genital sunt bine dezvoltate din săptămâna a 6-a de viață intrauterină.

La început se formează o plică a epiteliului celomic care conduce la formarea unor canale longitudinale denumite canale Müller. Inițial, acestea sunt structuri solide, care se canalizează în jurul săptămânii a 10-a de viață intrauterină. Ele au traseu paralel cu cel al canalelor Wolff, crescând în direcție caudală [186, 195].

După încrucișare, canalul Wolff și canalul Müller determină apariția unei proeminențe în cavitatea celomică denumită cordon uro-genital. Acesta, împreună cu cordonul uro-genital din partea opusă, dau naștere unui perete despărțitor al cavității peritoneale care delimitează anterior cavumul preuterin și posterior cavumul retrouterin. Ulterior, prin resorbția peretelui despărțitor se formează canalul utero-vaginal care se deschide în sinusul uro-genital, la nivelul unei proeminențe cunoscută sub denumirea de mugurele Müller.

În porțiunea lor inferioară, canalele mülleriene se apropie tot mai mult, în final se alipesc și se deschid în sinusul uro-genital deja format. Alipirea canalelor mülleriene se produce la nivelul pereților mediani care sunt situați față în față, formând un perete central denumit sept median.

Din zona alipită a canalelor mülleriene se vor dezvolta ulterior corpul uterin, cervixul și porțiunea superioară a vaginului.

Absența fuziunii sau a canalizării ductelor mülleriene, precum și absența formării septului median, stau la baza apariției anomaliilor uterine.

Stadiul diferențiat. În cursul stadiului diferențiat unul din cele două canale, canalul Wolff sau canalul Müller, se vor atrofia după cum fătul este de sex feminin sau de sex masculin. Dezvoltarea sexuală divergentă la fătul de sex feminin începe în săptămânile 11-12 de viață intrauterină. Astfel, la fătul de sex feminin se vor păstra și se vor dezvolta canalele Müller, în timp ce canalele Wolff se vor atrofia sau pot rămâne unele vestigii nefuncționale care sunt identificate ulterior drept epoophorum, paraoophorum și ductul Gartner.

Dezvoltarea sexuală este controlată de prezența sau absența factorului de determinare testiculară (TDF), elaborat de celulele cordoanelor sexuale somatice. Factorul de determinare testiculară induce degenerarea cortexului gonadei primitive și diferențierea medularei în celule Sertoli care secretă o glicoproteină cunoscută ca hormon anti-müllerian (AMH). Acesta v-a induce regresia sistemului de ducte paramezonefrice la embrionul de sex feminin. În absența TDF, medulara gonadei primitive regresează, iar cordoanele sexuale corticale se fragmentează în insule celulare izolate (foliculi primordiali). În absența AMH, sistemul de ducte mezonefrice degenerază, deși cel puțin un sfert dintre femei prezintă vestigii ale acestora în mezoul ovarian (paraooforum) sau în lungul peretelui lateral al uterului sau vaginului (chisturi ale ductelor Gartner).

Canalul utero-vaginal se formează începând din ziua 54 de viață intrauterină și are inițial aspectul unui tub drept, ca un cilindru egal în toate diametrele. El este tapetat de epiteliu müllerian de tip columnar, care va căptuși de altfel întregul cervix și o porțiune din vagin [1, 186]. Din porțiunea inferioară fuzionată a ductelor paramezonefrice vor lua naștere epiteliul glandular și de suprafață al uterului și vaginului superior, în timp ce stroma endometrială și miometrul se vor diferenția din mezenchimul adiacent [1, 27, 28, 186].

Porțiunile craniale nefuzionate ale ductelor paramezonefrice se deschid în cavitatea celomică (viitoarea cavitate peritoneală) și devin ducte salpingiene. Fuziunea ductelor paramezonefrice apropie două falduri peritoneale, care vor forma ligamentele largi și vor împărți cavitatea pelvină în fundurile de sac posterior sau recto-uterin și anterior sau vezico-uterin. Între foițele ligamentului larg mezenchimul proliferază și se diferențiază în țesut conjunctiv lax și țesut muscular neted [1, 37].

În jurul săptămânii a 11-a de gestație începe cavitația, proces care evoluează în direcție caudal-cranială, creând lumenul vaginal. În același timp se produce dezvoltarea corpului și a cervixului, ultimul fiind identificat inițial ca o proeminență fuziformă înconjurată de mezenchim. Ulterior, pe măsură ce structura crește, devine mai largă în porțiunea superioară, zonă din care se va forma fundul uterin [1, 27].

Formarea uterului se completează în cursul săptămânilor 13-20 de viață intrauterină, proces dependent de disoluția septului median care debutează în porțiunea inferioară a acestuia și progresează către fundul uterin. Când procesul este complet se formează o singură cavitate uterină, continuă.

În săptămâna a 21-a, uterul și vaginul sunt formate, colul fiind disproporționat mai mare și

reprezentând aproximativ 2/3 din dimensiunea organului. A doua jumătate a gestației, din săptămâna a 28-a până la naștere, este marcată de creșterea în dimensiuni a uterului. Corpul uterin se dublează, dar disproporția cervico-corporală este menținută și în copilărie [51, 52, 60].

Glandele endometriale rudimentare apar în jurul săptămânii a 19-a de gestație, dar la majoritatea nou-născuților endometrul nu este suficient dezvoltat nici chiar la termen. Adenogeneza endometrială implică diferențierea și creșterea epiteliului glandular din epiteliul luminal, urmată de invaginarea tubulară extensivă și ramificarea de-a lungul stromei endometriale până la miometru. Acest proces necesită modificări specifice în scopul proliferării și remodelării celulelor epiteliale și a matricei extracelulare, precum și interacțiuni paracrine celulă-celulă și celulă-matrice extracelulară, sub acțiunea hormonilor specifici și a factorilor de creștere [136].

Repere anatomice. Uterul este un organ muscular cav impar în formă de pară, situat în partea centrală a cavității micului bazin, posterior de vezica urinară, anterior de rect. Fundul uterin nu depășește linia *terminalis*, în timp ce partea vaginală a colului uterin nu se extinde sub linia interspinală. În partea lui superioară, la nivelul fundului, se deschid trompele uterine, câte una de fiecare parte, iar inferior comunică cu vaginul.

La femeia matură, lungimea uterului constituie în medie 7-8 cm, lățimea 4 cm, grosimea 2-3 cm. Masa uterului la nulipare oscilează între 40-50 grame, iar la femeile care au născut – 80-90 grame. Volumul cavității uterine este de 4-6 cm³.

Uterul este format din următoarele părți: fundul uterin (*fundus uteri*), corpul uterin (*corpus uteri*), istmul (*isthmus*) și colul uterin (*cervix uteri*). La jumătatea distanței dintre apex și bază, prezintă o ușoară constricție cunoscută sub denumirea de istm, care corespunde la interior unei îngustări a cavității uterine denumită orificiul intern al uterului. Această îngustare împarte uterul în două regiuni: porțiunea superioară sau corpul uterin și cea inferioară sau colul uterin. Corpul uterin se îngustează treptat de la nivelul fundului la istm. Partea superioară a corpului uterin are formă de cupolă și este situată între punctele de intrare ale trompelor uterine. Coarnele sunt cele două regiuni laterale ale fundului uterin asociate intramural cu implantarea trompelor uterine.

Suprafața anterioară a uterului sau suprafața vezicală (*facies vesicalis*) este aplatizată și acoperită de peritoneu care se reflectă pe vezica urinară pentru a forma fundul de sac vezico-uterin. Suprafața posterioară sau intestinală (*facies intestinalis*) este convexă transversal și este acoperită de peritoneu care se continuă inferior pe cervix și vagin, formând fundul de sac recto-vaginal (Douglas). Fundul uterin (marginea superioară) este concav sau rectiliniu la fete și convex în toate direcțiile la multipare, fiind acoperit de peritoneu, parte continuă a celui de pe vezica urinară și suprafețele intestinale. Marginile laterale (*margo lateralis*) sunt ușor convexe și se află în raport cu ligamentele largi. Coarnele uterine se continuă cu istmul tubar și constituie sediul de inserție a ligamentelor rotunde și utero-tubare.

Totuși, uterul este un organ mobil cu poziție „plutitoare” în pelvis, conferită de structurile musculo-fibroase de legătură. El se mișcă sub presiunea vezicii urinare și a rectului, depinzând de starea de vacuitate a acestora. Astfel, sub presiunea vezicii urinare pline sau a rectului plin se mișcă către anterior, iar în cazul în care ambele organe sunt pline se mișcă în sus. Creșterea presiunii intraabdominale împinge uterul inferior.

Histologia corpului uterin. Peretele uterin are o grosime de 2,5 cm și este alcătuit din trei tunici. În funcție de segmentația anatomică a uterului, acesta este acoperit de o seroasă (alcătuită din țesut conjunctiv și mezoteliu) și parțial de o adventice (alcătuită din țesut conjunctiv). Celelalte tunici ale peretelui uterin sunt reprezentate de miometru (o tunică groasă care conține fibre musculare netede) și endometru (sau mucoasa uterină).

Endometrul cuprinde un epiteliu și lamina propria subiacentă, care conține glande tubulare simple, ale căror porțiuni profunde (localizate în apropierea miometrului) sunt uneori ramificate. Epiteliul endometrial este alcătuit din celule ciliate. Epiteliul glandular uterin este similar cu epitelul superficial, dar conține un număr foarte redus de celule ciliate.

Țesutul conjunctiv al laminei propria prezintă numeroși fibroblaști și o cantitate abundentă de substanță fundamentală. Țesutul conjunctiv conține în principal fibre de colagen de tipul III.

Endometrul este divizat în două zone: (1) zona bazală, cea mai profundă, adiacentă miometrului, cuprinde lamina propria și porțiunile terminale ale glandelor uterine; (2) zona funcțională, cuprinde porțiunea superioară a laminei propria, glandele uterine și epiteliul endometrial. Zona funcțională a endometrului se modifică în fiecare zi a ciclului menstrual și în cursul sarcinii, dar zona bazală rămâne în cea mai mare parte nemodificată.

Miometrul reprezintă tunica uterină cu cea mai mare grosime și este alcătuită din fascicule de celule musculare netede separate de țesut conjunctiv. Fasciculele de fibre musculare netede sunt dispuse în patru straturi imprecis delimitate. Primul și cel de-al patrulea strat sunt alcătuite în principal de fibre musculare cu dispoziție longitudinală – cu alte cuvinte, fibrele musculare sunt dispuse paralel cu axul lung al uterului. Straturile mijlocii conțin numeroase vase sanguine de calibru mare elastice și musculoelastice.

Morfo- și fiziopatologia endometrului. Înainte de pubertate țesutul endometrial este inactiv. El este compus din glande tubulare, o stromă conjunctivă densă și vase de sânge subțiri, artere și vene. Apariția activității hormonale ciclice hipofizar-ovarian-uterin are ca rezultat modificări morfologice ciclice endometriale care implică glandele, stroma și vasele de sânge care pot fi identificate ca caracteristice pentru fiecare zi a ciclului.

Uterul femeilor aflate la vârsta fertilă stă la baza unui ritm de aproximativ 28 de zile controlat de hormoni (ciclu menstrual) care trece prin trei faze.

În timpul fazei menstruale (zilele 1-4) arterele spiralate din endometru se contractă ducând la ischemie și desprinderea stratului funcțional (desquamație). În același timp, factorii de coagulare din sângele menstrual sunt descompuși pentru a evita coagularea sângelui. Această fază este controlată predominant de estrogeni care provoacă contracții ale musculaturii uterine. O pierdere totală de sânge în această fază este de aproximativ 80 ml; mai mult decât această cantitate este considerat anormal (menoragie) [230].

În timpul fazei proliferative (ziua 5 până la 14) celulele stratului bazal se divid rapid ducând la o regenerare rapidă a epiteliului, stratului funcțional și arterelor spiralate (Figura 1).

În ciclurile normale, pierderea menstruală este urmată de proliferarea endometrială sub stimulare estrogenică. Grosimea endometrului crește de peste 10 ori ca urmare a creșterii active a glandelor, stromei și vaselor de sânge. Faza proliferativă are o durată variabilă de la 10 la 20 de

zile, cu o durată ideală de 14 zile. În această fază, glandele endometriale cresc și devin sinuoase din cauza proliferării active a celulelor epiteliale [121, 231].

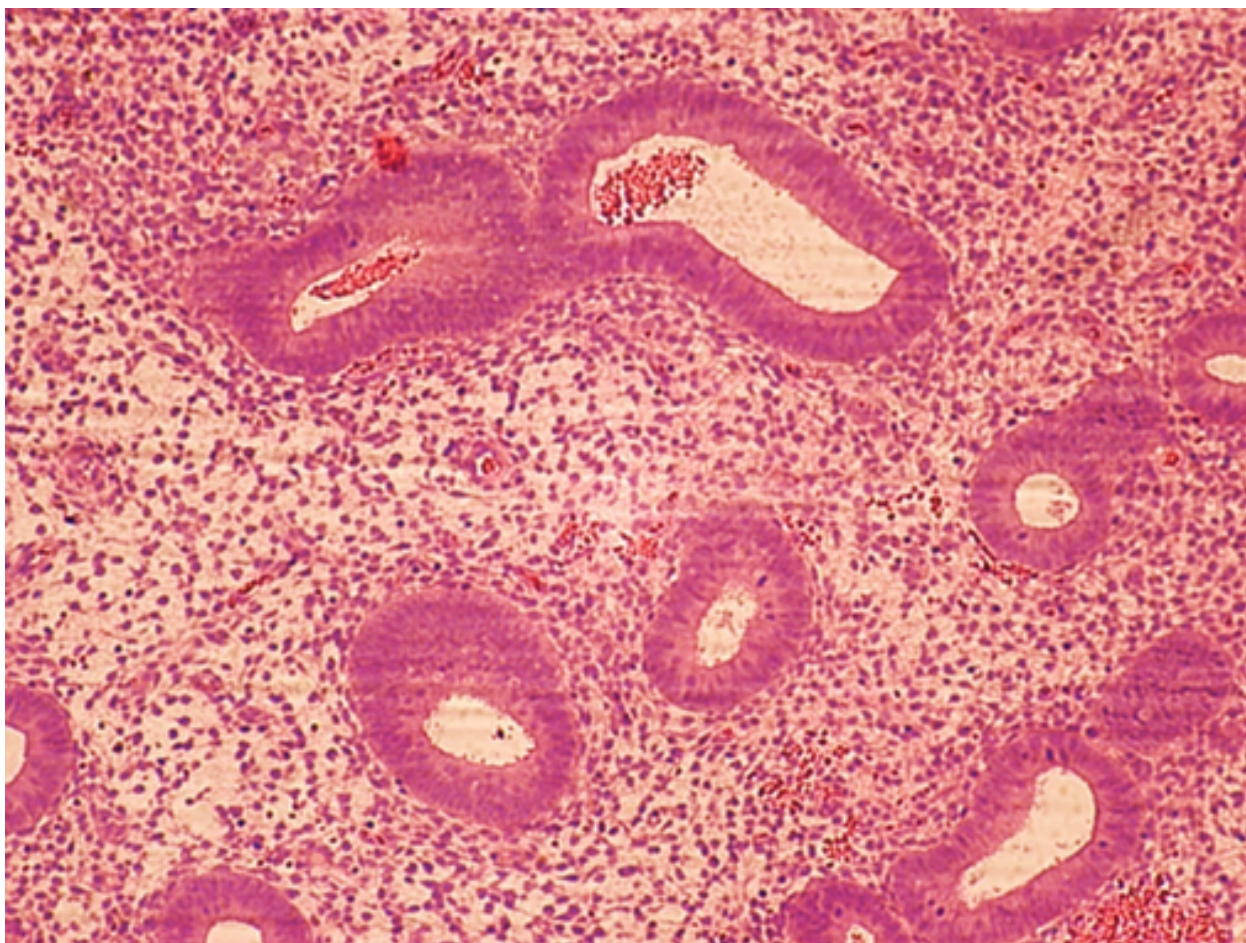


Figura 1. **Endometrul în faza proliferativă.** Glande endometriale dispuse liniar, tapetat de epitelu pseudostratificat prismatic. Colorație H-E, $\times 200$

Aceste modificări induse de estrogen apar ca răspuns la legarea hormonului de receptorii nucleari. Prezența receptorilor de estrogeni în nucleii celulelor endometriale este responsabilă pentru traducerea promptă a impulsurilor hormonale în modificări structurale, inclusiv, la nivel ultrastructural, sinteza proteinelor prin ribozomi liberi și prin reticulul endoplasmatic rugos și acumularea de filamente intermediare, mitocondrii, Aparatul Golgi și lizozomii. Nucleii cresc în dimensiune, nucleolii devin proeminenți, iar cromatina este grosieră. Masa celulară individuală crește la fel ca și raportul nuclear-citoplasmatic.

Faza secretorie (ziua 15 până la 28) începe cu ovulația, absența fazei proliferative și pregătirea unei implantări a ovulului (Figura 2).

După ovulație, secreția de progesteron inhibă activitatea proliferativă a endometrului și induce o activitate secretorie complexă începând cu polarizarea glicogenului la o locație subnucleară urmată de transportul acestuia prin microfilamente în regiunea apicală a celulei. Activitatea secretorie din a doua jumătate a ciclului menstrual este caracterizată de o diversitate de modificări structurale care sunt evidente la examinarea de rutină a biopsiilor endometriale, prezentând un model diferit în fiecare zi a ciclului. Datarea endometrului înseamnă identificarea modificărilor morfologice caracteristice pentru endometrul proliferativ timpuriu, mediu și târziu

și pentru fiecare dintre cele 14 zile ale endometrului secretor (1, 2).

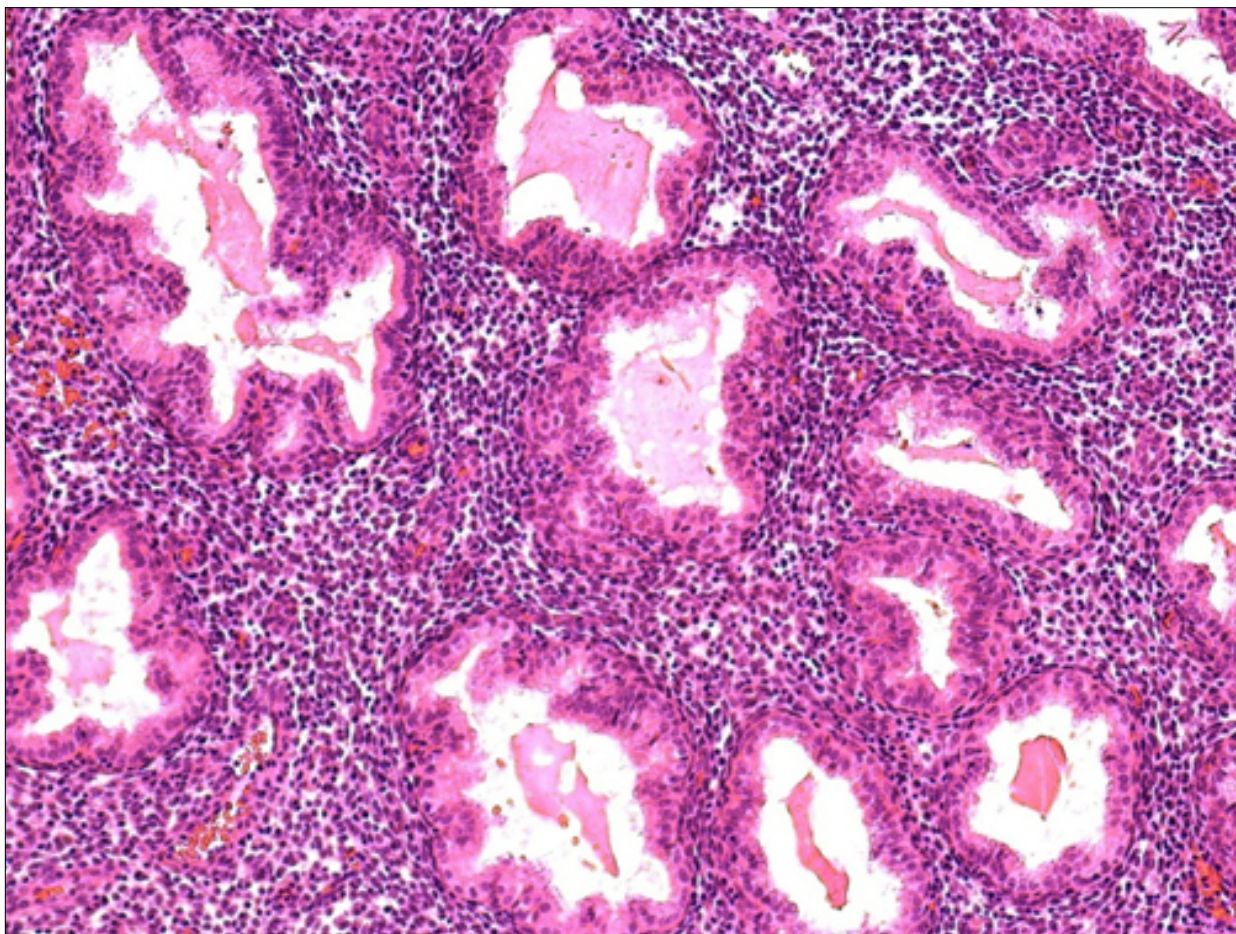


Figura 2. **Endometrul în faza secretorie.** Glande endometriale alungite cu aspect zimțat în „dinte de ferăstrău”. Colorație H-E, $\times 200$

Glandele au o formă asemănătoare unor dinți de ferăstrău și secretă din ce în ce mai mult nutrienți. Celulele stromale endometriale seamănă cu decidua placentei (celule predeciduale). Arterele spirale sunt declanșate pentru a participa în formarea posibilă a placentei. Dacă nu are loc fertilizarea în timpul fazei secretoare, arterele spiralate se contractă și ciclul începe din nou [1-3].

Regenerarea endometrului începe în faza proliferativă a ciclului menstrual și se finalizează fără cicatrici reziduale sau pierderea funcției. Dereglări de ciclul menstrual manifestate prin hemoragii abundente, la unele femei pot apărea o perioadă mai îndelungată sau prezente la finele ciclului menstrual reprezentate prin eliminarii maronii. Sângerările menstruale abundente afectează aproximativ una din patru femei și pot fi legate de patologii inflamatorii, tumorale, dishormonale și anemie cu deficit de fier. Prezența eliminărilor maronii și dureri cronice pot fi o cauza endometriozei [4].

1.2. Etiologia, patogeneza, clasificarea și diagnosticul endometriozei extragenitale

Conform ultimei definiții a Organizației Mondiale a Sănătății 2023, endometrioza este o maladie în care țesutul similar cu mucoasa uterului crește în afara uterului, care afectează 10% (190 milioane) global de femei cu vârsta reproductivă și fete cauzând durere și/sau infertilitate [227]. Unele definiții precizează că țesutul ectopic trebuie să fie funcțional [48, 81, 110, 136,

166, 190, 216]. Maladia este frecventă și afectează o mare parte de femei de vârstă fertilă. Este caracterizată prin apariția glandelor endometriale funcționale și a stromei în afara cavității uterine, care dezvoltă o reacție inflamatorie cronică cu formarea țesutului cicatricial [1, 6, 15, 214, 216, 229].

Comparativ cu endometrul normal, țesutul din endometrioza prezintă un nivel crescut de mediatori ai inflamației, în particular prostoglandina E2, hormoni sau celule bogate în receptori ER, datorată activității crescute a aromatazei din celulele stromale. Aceste modificări cresc supraviețuirea și persistența țesutului endometrial cu localizare ectopică și explică efectele benefice ale inhibitorilor COX-2, β -cateninei și aromatazei în tratamentul endometriozei [34, 87, 105, 115, 131, 158].

Epidemiologie. Focarele endometriale din afara cavității uterine, identice morfologic și funcțional cu cele uterine, au cel mai frecvent localizare internă intra-miometrial, numită adenomioză, dar și localizare externă în afara cavității uterine [20, 32, 94, 105, 190, 216].

Deși ovarul este cel mai frecvent loc de implantare, endometrioza poate apărea în toate organele, inclusiv tractul gastrointestinal (3,0-37%), tractul urinar (0,3-6,0%), sistemele respiratorii superior și inferior, diafragma, toracele, pericardul, cordonul ombilical (0,4-1,0%), zona inghinală (0,3-0,6%), peretele abdominal (0,04-5,5%), cicatricea post-cezariană (0,42-4,0%), vulva, creierul și sistemul musculo-scheletic [137, 138, 141, 142, 144, 174, 226, 227].

Endometrioza gastrointestinală este cel mai frecvent întâlnită pe colonul recto-sigmoid (50-90% din cazurile de endometrioza intestinală), urmat de rect, ileon (12%), apendice (8%) și cecum (6%). Cele mai frecvente locuri ale endometriozei tractului urinar sunt vezica urinară, ureterul și rinichii, cu un raport de 40:5:1, respectiv. Aproximativ 75% dintre aceste leziuni provin din endometrioza ovarului [6, 36, 73, 92, 97, 139, 225].

În plus, leziunile de endometrioza pot apare în cicatricile după operația cezariană, laparotomie, histerotomie, epiziotomie, hernie inghinală sau ombilicală. În cazuri rare, aceasta a fost identificată în alte părți ale corpului, cum ar fi pielea, ochii, coloana vertebrală, plămânii, pleura, sistemul hepato-biliar și creierul. Unicul loc în care endometrioza nu a fost depistată este splina [31, 135, 143, 145, 146, 197, 198, 228].

Endometrioza este mai frecvent diagnosticată la femeile de vârstă reproductivă, dar a fost raportată la adolescente și la femei în postmenopauză cu tratament hormonal de substituție [6, 23, 61, 166, 183, 216]. Prevalența exactă a endometriozei este dificil de determinat, deoarece diagnosticul definitiv necesită vizualizare chirurgicală prin laparoscopie sau laparotomie. Mai mult, se estimează că unele femei rămân asimptomatice și până la 60% din cazurile de endometrioza rămân nediagnosticate [6, 69, 147, 151, 172, 207, 229]. Cu toate acestea, studiile raportează o prevalență generală a endometriozei (simptomatică și asimptomatică) de 5-20% la femeile de vârstă reproductivă, cu vârful maladiei în perioada cuprinsă între 25 și 45 de ani. Printre femeile cu dureri pelvine cronice, cu infertilitate sau cu ambele, afecțiunea este prezentă în 35-50% din cazuri, iar 20% dintre femeile infertile prezintă endometrioza [6, 21, 136, 190, 214, 228].

Estimările variază foarte mult în funcție de eșantioanele de populație studiate și de abordările diagnostice utilizate. Prevalența variază în limitele 2-11% în rândul femeilor asimptomatice, 5-50% la cele cu infertilitate, 5-21% la femeile spitalizate pentru dureri pelvine și 47% la pacien-

tele care solicită îngrijiri ginecologice. Printre adolescentele cu dureri pelvine cronice, prevalența endometriozei variază de la 49% până la 75% [6, 147, 229].

Etiologie și patogeneză. Deși până în prezent s-au desfășurat multiple cercetări experimentale și clinice, etiologia și patogeniza endometriozei nu sunt încă pe deplin elucidate [13, 25, 33, 115, 185, 199]. Conform opiniei savanților, dezvoltarea endometriozei implică interacțiunea factorilor genetici, endocrini, imunologici, de mediu și inflamatorii [91, 113, 115, 172, 175, 214, 228]. Astfel, etiologia endometriozei este considerată complexă și multifactorială, iar numeroasele teorii care descriu patogeniza acesteia nu au fost încă pe deplin confirmate [7, 51, 53, 114, 130, 183, 214].

În continuare expunem succint principalele teorii ale patologiei endometriozei care reprezintă actuala gândire științifică.

Teoria transplantului de țesut endometrial presupune că endometrul de la nivelul uterului se implantează în altă locație din interiorul corpului. În acest concept sunt implicate diferite modalități de diseminare a țesutului endometrial. Răspândirea iatrogenă, limfogenă și hematogenă reprezintă o leziune neobișnuită a endometriozei extraperitoneale [48, 82, 85, 127, 167, 179, 183].

În esență teoria, fiind cea mai acceptată ipoteză pentru majoritatea formelor de endometrioza, susține că implanturile endometriale apar în urma fluxului retrograd transtubar al sângelui menstrual prin trompele uterine, depunerea celulelor și formarea leziunilor endometrioze pe organele pelvine. Menstruația retrogradă apare la 70-90% din femei și mult mai frecvent la cele cu endometrioza [25, 45, 60, 115, 127, 190, 215]. Un argument în favoarea teoriei menstruației retrograde este faptul că localizările cele mai frecvente ale endometriozei sunt tocmai porțiunile declive ale pelvisului: ovarele, fundurile de sac anterior și posterior, ligamentele utero-sacrate, suprafața posterioară a uterului și a ligamentului larg [20, 34, 88, 109, 115, 183, 210].

Femeile cu diferite grade de obstrucție a fluxului menstrual au o incidență mai mare a endometriozei, fapt confirmat experimental pe babuini [68]. Femeile cu cicluri menstruale mai scurte și cu menstruații mai abundente sunt mai expuse apariției fluxului menstrual retrograd și au un risc mai mare de a dezvolta endometrioza [20, 74, 115].

Deși menstruația retrogradă explică deplasarea fizică a țesutului endometrial în cavitatea peritoneală, această teorie nu poate explica existența endometriozei în regiunile extrapelvine, precum cavitatea toracică sau sistemul nervos central.

Teoria metaplaziei celomice sugerează că celulele cavității celomice se pot diferenția în celule endometriale sub influența factorilor inflamatori sau hormonalți [34, 48, 65, 89, 127, 167, 183].

Transformarea epiteliului celomic în glande de tip endometrial ca răspuns la un stimul încă neidentificat poate explica endometrioza cu localizări neobișnuite. Astfel, este posibil că țesutul endometrial, prin eliberarea substanțelor specifice, să inducă capacitatea de a înlocui alte tipuri de țesuturi din afara uterului. Aceste transformări au loc fie încă din viața embrionară, odată cu formarea uterului, fie în viața adultă, prin păstrarea capacităților embrionare ale unor celule adulte de a se transforma în țesut reproductiv [86, 115, 183, 210].

Teoria metaplaziei celomice sugerează că mezoteliul peritoneului, inclusiv epiteliul de suprafață ovarian poate fi transformat în endometru prin metaplazie. Conductele mülleriene, care constituie uterul primordial, sunt generate prin intruziunea epiteliului celomic în stadiul antenatal.

Din acest motiv a fost propus un sistem müllerian secundar: organele derivate din canalul müllerian sunt generate de la aceeași origine ca cea a mezoteliului peritoneal și epiteliul de suprafață ovarian [51, 104, 183, 184, 210]. Mezoteliul peritoneal și epiteliul de suprafață ovarian pot suferi metaplazie în epiteliul endometrial și stromă, inducând astfel endometrioza. Prin urmare, fluxul de celule stromale endometriale în sângele menstrual înapoi prin tubul uterin poate fi un factor important în dezvoltarea endometriozei [120, 183, 210].

Teoria resturilor embrionare susține originea endometriozei din celulele stem pluripotente embrionare. În perioada antenatală, epiteliul celomic dă naștere canalelor mülleriene, care constituie trompele uterine și uterul și porțiunea superioară a vaginului. În timpul diferențierii și migrației canalelor mülleriene și organogenezei fetale, unele celule primordiale s-ar putea răspândi în partea pelvină posterioară. Acest lucru ar putea explica prezența frecventă a endometriozei în spațiul Douglas, ligamentele utero-sacrale și septul recto-vaginal, chiar în rândul femeilor tinere cu sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser [81, 136, 210].

Teoria diseminării limfatice sau vasculare. Un studiu recent a descoperit că celulele stem extrauterine provenite din măduva osoasă se pot diferenția în țesuturi endometrioze [37]. Există teorii care presupun că o endometrioză timpurie este cauzată de hemoragia uterină neonatală [34, 48, 65, 120, 127, 179, 223].

Teoria TIAR (leziuni și reparații ale țesuturilor) postulează că endometrioza este cauzată de traume. Fie un peristaltism cronic, fie o stare de hiperperistaltism cauzată de un eveniment din timpul vieții reproductive duce la microtraumatizări cu lezarea și repararea țesuturilor, crescând producția locală de estrogen. Autotraumatizarea cu motilitatea ridicată permit implantarea endometrului în afara cavității uterine [81, 104, 121, 136, 179].

Teoria „Denervare-Reinervare” a lui Quinn. Potrivit autorului, celulele endometriale sunt depuse în afara cavității uterine ca urmare a leziunilor unor nervi. Aceste leziuni provoacă denervare și pot apărea ca răspuns la un anumit proces, cum ar fi efortul în timpul defecării sau nașterii vaginale, ducând la o alterare a polarității fundo-cervicale. Celulele endometriale ectopice din menstruația retrogradă aderă la țesutul lezat din cavitatea peritoneală și ligamentele utero-sacrale cu reinervarea și provocarea durerilor pelvine [81, 120, 136].

Teoria de recrutare a celulelor stem reprezintă una dintre cele mai noi paradigme. Conform acestei teorii, celulele stem din excreția endometrului pot avea un rol în patogeniza endometriozei cu debut precoce [129, 179, 183, 214, 223], posibil din cauza sângerării uterine retrograde neonatale. Unele dintre elementele care susțin această ipoteză includ manifestarea sângerării vaginale vizibile la 5% dintre nou-născuți, care este atribuită transformării endometrului fătului într-un strat decidualizat cu descumarea după naștere. Ipoteza este susținută de prezența obstrucției funcționale în canalul endocervical la nou-născuți, ceea ce duce la regurgitarea celulelor endometriale în cavitatea peritoneală. Aceste celule endometriale se plantează ulterior și supraviețuiesc pe termen lung ca celule stem endometriale/celule progenitoare. Această teorie este similară cu teoria menstruației retrograde propusă de Sampson care explică patogeniza endometriozei la populația adolescentă și adultă [81, 84, 136, 183, 223].

Factorii de risc potențiali pentru endometrioza includ: istoricul familial al endometriozei la rudele de gradul I, menarha precoce (≤ 12 ani), menopauza tardivă, cicluri menstruale scurte (< 27

zile) cu menstruație prelungită (>8 zile), indice de masă corporală redus, paritate scăzută, defectele conductelor Muller, expunerea îndelungată la estrogeni [2, 20, 48, 53, 81, 136, 190].

Factorii potențiali de protecție includ: nașteri multiple, perioada de lactație prelungită, debutul tardiv al menstruației, utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale cu doze mici (continue sau ciclice), exerciții fizice regulate (îndeosebi cu debutul până la vârsta de 15 ani sau când durata totală este >4 ore/săptămână sau ambele) [106].

Clasificare. De-a lungul timpului au fost elaborate numeroase sisteme de clasificare în baza aspectului histologic, localizării anatomice, dimensiunii și extinderii țesutului endometrial. În prezent, având în vedere lipsa percepției complete a dezvoltării și evoluției endometriozei, nu este posibilă elaborarea unei clasificări „ideale” care ar satisface savanții și morfologii [81, 82, 107, 136, 190].

Prima clasificare a endometriozei a fost propusă de J. Sampson în 1921 care a identificat apariția aderențelor în evoluția chisturilor hemoragice. Clasificările ulterioare din prima jumătate a secolului al XX-lea s-au bazat în principal pe criterii histologice și pe constatări anatomice. Este important de remarcat faptul că pentru constatarea afecțiunii și diagnosticul diferențial cu alte leziuni, clasificările clinice și morfologice ale maladiei rămân actuale și astăzi [1, 107, 190, 216].

Odată cu evoluția cercetărilor în domeniu oncoginecologiei, termenul de endometrioză a căpătat statutul de tumoare, respectiv a suferit modificări și clasificarea acesteia, fiind bazată pe dimensiunile și numărul implanturilor [15, 45].

J.W. Huffman în 1951 a încercat să clasifice endometrioza în funcție de volumul și răspândirea bolii fapt ce a condus la recomandarea unei posibile terapii conservatoare pentru pacientele care doreau să-și păstreze fertilitatea. Primele încercări de a elabora o clasificare universală a endometriozei, ținând cont de prevalența și de manifestările clinice ale maladiei, au fost realizate în anii 70 ai secolului XX. În 1973, A. Acosta a propus o clasificare a endometriozei, care a inclus formele mici, medii și severe de endometrioză [203].

Trebuie remarcat faptul că această clasificare include prezența adeziunilor concomitente și implicarea organelor adiacente în procesul patologic. Dezavantajele clasificării sunt incapacitatea de a calcula cu mai mare acuratețe leziunea cumulativă, prevalența endometriozei și dimensiunea heterotopilor endometriozei [203].

În aceeași perioadă au fost propuse și alte clasificări, bazate pe dimensiunea focarelor de endometrioză. Una dintre clasificări a fost propusă de A.N. Strizhakov în 1977, care a divizat endometrioza ovariană în patru grade:

- gradul I – focare punctiforme mici de endometrioză pe suprafața ovarelor și pe peritoneul depresiei recto-uterine;
- gradul II – chist endometriozei unilateral cu un diametru de cel mult 5-6 cm, focare mici de endometrioză pe peritoneul pelvisului mic, proces adeziv în zona anexelor;
- gradul III – chisturi endometriozei ale ambelor ovare cu un diametru mai mare de 5-6 cm, focare de endometrioză pe stratul seros al uterului, trompele uterine, peritoneul pelvin, proces adeziv pronunțat;
- gradul IV – chisturi mari bilaterale cu extindere la organele adiacente [60].

În pofida perceperii progresive a relației dintre dimensiunea leziunii și severitatea evoluției

bolii, această clasificare nu relatează complet alte leziuni endometrioze. De-a lungul timpului, clasificarea a fost completată și revizuită semnificativ, devenind mai acceptabilă pentru utilizare practică [60].

Endometrioza externă este clasificată anatomic în două grupuri:

I. Intraperitoneală:

1. Cu localizare genitală (ovare, trompe, ligamente largi, ligamente utero-sacrate);
2. Cu localizare extragenitală (rect, vezica urinară, anse lienale, jejunale, cec, apendice, colon, epiploon, peritoneu, spațiul Douglas).

II. Extraperitoneală:

1. Cu localizare genitală (colul uterin, vagin, vulvă, spațiu recto-vaginal, cicatrice perineală);
2. Cu localizare extragenitală (regiunea inghinală, ganglioni limfatici regionali și juxta-regionali, perete abdominal, ombilic, diafragmă) [74].

În funcție de simptome și starea de fertilitate, endometrioza este clasificată în trei tipuri diferite: 1) superficială sau peritoneală, 2) ovariană sau endometriom și 3) profundă (>5 mm adâncime) [53, 109, 130, 152, 172].

Clasificarea Enzian, deși nu este acceptată uniform la nivel internațional, aduce criterii în plus față de clasificarea revizuită a Societății Americane a Medicinii Reproductive, luând în calcul și localizările retro-peritoneale ale endometriozei: oferă un sistem de clasificare logic anatomic, ușor de utilizat și reproductibil pentru descrierea completă a endometriozei. Clasificarea oferă cartografierea completă a endometriozei, inclusiv localizarea anatomică, dimensiunea leziunilor, aderențe și grad de implicare a organelor adiacente, care pot fi folosite atât cu metode diagnostice cât și cu cele chirurgicale. Aceasta permite clasificarea endometriozei superficiale, ovariene, profunde și extragenitale și a aderențelor pelvine. Este o descriere unificată și cuprinzătoare a tipului și severității endometriozei care servesc imagisticii preoperatorii (ultrasonografia, imagistica prin rezonanță magnetică) și intervenției chirurgicale, facilitând astfel examinarea clinică [93, 99, 100, 162, 167, 183].

Clasificarea Enzian divizează structurile retro-peritoneale în compartimente (Figura 3):

1. Compartimentul A – septul recto-vaginal și vaginul;
2. Compartimentul B – ligamentul sacro-uterin al peretelui pelvin (BB - bilateral);
3. Compartimentul C – rectul și colonul sigmoid [99, 167, 190, 203].

Severitatea este cuantificată similar pentru toate compartimentele:

- gradul 1 – invazie < 1 cm;
- gradul 2 – invazie 1-3 cm;
- gradul 3 – invazie >3 cm [99, 100, 167, 190].

Invazia profundă a endometriozei care trece de micul bazin, precum și invazia organelor adiacente este abordată separat:

- FA – adenomioză;
- FB – invazia vezicii urinare;
- FU – invazia intrinsecă a ureterului;

- FI – invazia intestinală cranial de joncțiunea recto-sigmoidiană;
- FO – alte localizări (perete abdominal) [96, 99, 100, 167, 190].

PERITONEUM	OVARY	TUBE	DEEP ENDOMETRIOSIS			
P Peritoneum ☐ Sum of all diameters P1 $\Sigma < 3$ cm P2 $\Sigma 3-7$ cm P3 $\Sigma > 7$ cm 	O Ovary ☐ Sum of all diameters O1 $\Sigma < 3$ cm O2 $\Sigma 3-7$ cm O3 $\Sigma > 7$ cm 	T Tubal ovarian condition ☐ Adhesions ☐ Motility ☐ Patency test T1 Pelvic sidewall T2 Pelvic sidewall Uterus T3 Pelvic sidewall Uterus, Bowel, USL 	A Rectovaginal space Vagina Retrocervical area ☐ Largest diameter A1 < 1 cm A2 $1-3$ cm A3 > 3 cm 	B Sacrouterine lig. Cardinal ligaments Pelvic sidewall ☐ Largest diameter B1 < 1 cm B2 $1-3$ cm B3 > 3 cm 	C Rectum ☐ Largest diameter C1 < 1 cm C2 $1-3$ cm C3 > 3 cm 	F FA Adenomyosis FB Bladder FI Intestine FU Uterus F (Location) ☐ Diaphragm ☐ Lung ☐ Nerve ☐ ...
P _____	O _____ left / right ☐ ovary is missing ☐ unknown / not visible	T _____ left / right ☐ tube is missing ☐ unknown / not visible ☐ or - Patency test	A _____	B _____ left / right	C _____	F _____ (Location)

Figura 3. Clasificarea Enzian a endometriozei [99, 203]

Compartimentul A descrie endometrioza în sacul Douglas, vagin, inclusiv extinderea maldiei în întregul vagin, peretele posterior al uterului și invazia uterului. Compartimentul B descrie endometrioza ligamentelor utero-sacrate, organelor adiacente uterului și peretelui pelvin. Compartimentul C descrie endometrioza intestinală [99, 100, 190].

Cu toate acestea, nu există întotdeauna o corelație între severitatea simptomelor, localizarea și amploarea procesului patologic [20, 46, 82, 62, 152, 216]. Aceste clasificări, fiind clinice, reflectă gradul de distribuție (inclusiv cu o formă infiltrativă), forma maldiei (nodulară, focală, difuză, chistică, cu adenomioză) sau gradul infiltrării în organele adiacente, care servesc drept ghid pentru selectarea intervenției chirurgicale, programului individual de reabilitare postoperatorie, inclusiv a terapiei conservatorii (tratament hormonal, remedii antiinflamatoare nesteroidiene, factori fizici) [2, 20, 45, 62, 82, 127, 179].

În 1991 Koninckx și coautorii au propus o clasificare a endometriozei infiltrative profunde, bazată pe mecanismele fiziopatologice de formare a focarelor profunde și a infiltratelor. Conform acestei clasificări, se disting trei tipuri de endometrioză profundă:

- Rezultatul infiltrației – tipul I. Endometrioza profundă de tipul I este definită ca o leziune conică cu o porțiune largă situată în cavitatea peritoneală. Doar pe măsură ce excizia progresează, devine posibil să se dezvăluie că endometrioza infiltră țesutul la o adâncime mai mare de 5 mm. Relațiile anatomice în pelvis sunt păstrate.
- Rezultatul retracției – tipul II. Leziunea de tipul II este denumită endometrioză profundă, atunci când există o încălcare semnificativă a relațiilor anatomice în pelvisul mic din cauza aderențelor care acoperă focarul. Cea mai frecventă caracteristică este

rectul lipit de ligamentele sacro-uterine cu închiderea spațiului Douglas, care acoperă aproape complet focarul endometriozei.

- C. Rezultatul dezvoltării profunde sub peritoneu – tipul III. Leziunea de tipul III este un nod sferic de endometrioză în septul recto-vaginal. În acest tip de endometrioză profundă cea mai mare parte a zonei afectate este situată sub peritoneul pelvin cu relații anatomice neschimbate, astfel încât focarele endometriozei de tipul III trec adesea neobservate în timpul examinării laparoscopice [167].

Una dintre cele mai utilizate în practica mondială a fost clasificarea propusă în 1979 de Societatea Americană de Fertilitate (din 1995-Societatea Americană de Medicină Reproductivă). Este prima clasificare utilizată pe scară largă la nivel internațional și, într-o versiune revizuită, este aplicată frecvent și astăzi. Clasificarea se bazează pe calculul dimensiunii și numărul heterotopiilor endometriozei și constă din patru etape ale endometriozei: de la ușoară (15 focare) la severă (15-30 focare) și răspândită (peste 30 de focare). În anii 1990, experții în endometrioză au remarcat necesitatea creării unei clasificări universale, care, concomitent cu evaluarea retrospectivă a gradului endometriozei, să contribuie la corelarea tabloului clinic și acuzelor pacienților cu prezența și gradul de severitate a sindromului dolor și a infertilității [14, 51, 93, 216].

Cu toate acestea, dezavantajul clasificării a fost lipsa indicației localizării, aprecierii calitative și a gradului de invazie tisulară a heterotopiilor. În acest sens, în 1985 clasificarea a fost revizuită și modernizată [52].

Tabelul 1. Clasificarea endometriozei revizuită conform Societății Americane a Medicinii Reproductive [93, 202]

Localizare		Endometrioză	<1cm	1-3 cm	>3 cm
Peritoneu		Superficială	1	2	4
		Infiltrativă	2	4	6
Ovar		Drept - superficială	1	2	4
		Drept - infiltrativă	4	16	20
		Stâng - superficială	1	2	4
		Stâng - infiltrativă	4	16	20
Obliterarea fundului de sac Douglas			parțială		completă
			4		40
Aderențe			Cuprind <1/3	1/3-2/3	>2/3
Ovare					
Drept		Velamentoase	1	2	4
		Dense	4	8	16
Stâng		Velamentoase	1	2	4
		Dense	4	8	16
Trompe uterine					
Dreaptă		Velamentoase	1	2	4
		Dense	4*	8	16
Stângă		Velamentoase	1	2	4
		Dense	4*	8	16

Clasificarea endometriozei, numită R-AFS (*Revised Classification of the American Fertility Society*), a fost divizată în patru stadii în funcție de numărul de puncte (Tabelul 1):

Stadiul I – endometrioză minimă (1-5 puncte);

Stadiul II – endometrioză ușoară (6-15 puncte);

Stadiul III – endometrioză moderată (16-40 puncte);

Stadiul IV – endometrioză severă (>40 de puncte) [6, 53, 93, 179, 203, 216].

Clasificarea nu este lipsită de dezavantaje, principalele dintre acestea fiind discordanța frecventă a distribuției, determinată prin punctare, severitatea reală a bolii și lipsa unei evaluări adecvate a formelor infiltrative [93, 168, 216].

Această clasificare ține cont nu numai de dimensiunea, numărul și localizarea heterotopiilor, dar și de obliterarea spațiului retro-uterin (complet sau parțial), prezența aderențelor în zona anexelor asociate endometriozei. Cu toate acestea, severitatea procesului adeziv și profunzimea invaziei infiltratului endometriozei al organelor și structurilor tisulare adiacente nu pot fi întotdeauna evaluate folosind acest scor, ceea ce face dificilă determinarea severității și stadiului endometriozei genitale externe în prezența focarelor infiltrative [60, 216].

Este important de menționat că aderențele peritoneale pot fi cauzate și de un proces inflamator concomitent în zona anexelor uterine sau de intervenții chirurgicale anterioare. În plus, această clasificare nu ține cont de formele extragenitale ale maladiei (endometrioza intestinului subțire și gros, apendicelui, diafragmei sau peretelui abdominal anterior) și nu există o descriere a culorii heterotopiilor endometriozei, care determină activitatea procesului [60, 148, 216].

Tablou clinic. Semnele și simptomele endometriozei nu sunt specifice sau predictive, pot să apară și în alte afecțiuni ginecologice (boală inflamatorie pelviană, aderențe pelviene, chisturi ovariene) sau non-ginecologice (sindrom de colon iritabil, boală inflamatorie a intestinului, manifestări clinice ale unor boli psihosomatice), făcând astfel diagnosticul pozitiv dificil [2, 6, 62, 152, 179, 216]. Mai multe studii au explorat tabloul clinic al endometriozei și au constatat o eterogenitate semnificativă a simptomelor, inclusiv durere pelvină cronică ciclică și non-ciclică, creșterea treptată a durerii premenstruale acute, dispareunie profundă, dismenoree, infertilitate și alte simptome non-ginecologice (tulburări intestinale ciclice, dischezia, disuria, hematuria, fatigabilitate). Aceste simptome au efecte negative semnificative asupra activității sociale, ocupaționale și psihologice și afectează substanțial calitatea vieții femeii [151, 152, 172, 176, 190, 199, 229].

Deși manifestările clinice ale endometriozei prezintă o variabilitate mare, cel mai important simptom clinic al endometriozei este durerea pelvină menstruală (40-60%): caracter de tragere în abdomenul inferior și în regiunea lombară pe parcursul lunii, agravat în ajunul menstruației, și menstruație puternic dureroasă (dismenoree) [62, 90, 110, 176, 180].

Acuzele de dispareunie sunt prezentate la 26-70% dintre pacientele cu endometrioză genitală, infertilitatea (atât primară cât și secundară) este constatată în 46-50% din cazuri. Sindromul dolor depinde de localizarea leziunilor. În cazul endometriozei infiltrative profunde în regiunea retro-uterină, ligamentelor spațiale sau sacro-uterine, pacientele acuză o durere ascuțită care radiază în vagin, rect, perineu, coapse, se intensifică în poziția șezândă și în timpul defecațiilor. Dismenoreea afectează aproximativ 62% dintre femeile cu endometrioză. Disuria poate apărea la femeile cu endometrioza tractului urinar [20, 23, 46, 62, 90, 110].

În stadiile incipiente ale maladii, durerea apare periodic, iar în endometrioza de stadiul III-IV aceasta are un caracter permanent. În plus, concomitent cu germinarea endometriozei în vezica urinară sau în rect, pacientele pot acuza prezența sângelui în scaun sau în urină. Unele paciente indică durere în mijlocul ciclului menstrual, asociată cu ovulația, ischialgie pelviană, dureri lombare și premenstruale, care duc treptat la tulburări de inervație și procese inflamatorii în plexul pelvin [2, 62, 179].

Ischialgia, lumbalgia și radiculita sunt foarte caracteristice pentru aceste paciente. Adesea femeile o perioadă lungă de timp administrează tratament pentru inflamația anexelor uterine, în timp ce cauza principală este endometrioza. Multe femei acuză cefalee înainte de menstruație, nervozitate, deteriorarea dispoziției, scăderea performanței și tulburări de somn [2, 62, 179, 181].

Diagnosticul. Endometrioza rămâne o maladie dificil de stabilit și în cele mai multe cazuri este depistată ocazional. Diagnosticarea endometriozei, în special cu localizare extragenitală, este destul de dificilă și poate fi determinată tardiv când apar aderențe și blocaje în pasajul căilor digestive sau urinare [5, 63, 88, 136, 162, 172, 199]. Studiile contemporane raportează o rată medie de 6,6 ani de întârziere în stabilirea diagnosticului ce variază de la 1,5 ani până la 11,3 ani. Această întârziere se datorează adesea simptomelor vagi, confuziei cu alte afecțiuni și lipsei de conștientizare atât în rândul pacienților, cât și al medicilor. Creșterea conștientizării și educației despre endometrioza este crucială pentru reducerea acestei întârzieri.

Se estimează că până la 50-70% dintre femeile cu endometrioza pot primi un diagnostic greșit înainte de a fi corect diagnosticate. Aceasta se datorează adesea similitudinii simptomelor cu alte afecțiuni, cum ar fi sindromul de colon iritabil, bolile inflamatorii pelvine sau problemele gastro-intestinale. În cazul endometriozei extragenitale, care poate afecta organe precum vezica urinară sau intestinul, diagnosticul poate fi și mai complicat și de multe ori este stabilit nu de medicii ginecologi. O evaluare atentă și o istorie medicală detaliată sunt esențiale pentru a evita confuziile [5, 53, 69, 130, 147, 172].

În prezent, schema de diagnosticare a endometriozei a fost complet actualizată cu o abordare modernă. Evaluarea diagnostică include istoricul familial (inclusiv genetic și factorii epigenetici), istoricul medical, inclusiv ginecologic, prezentarea clinică, examenul ginecologic complet, evaluarea imagistică (ecografia transvaginală și/sau imagistica prin rezonanță magnetică) efectuată de către practicieni experți, și, în final, confirmarea prin examenul histologic a leziunii biopsiate direct, fie din țesutul recoltat în timpul laparoscopiei [109, 127, 157, 167, 176, 190, 216].

Ultrasonografia (abdominală și transvaginală) și imagistica prin rezonanță magnetică sunt actualmente cele două tehnici imagistice non-invazive care pot identifica cu precizie majoritatea fenotipurilor de endometrioza pelvină [72, 79, 130, 147, 157, 229]. Cercetătorii se concentrează și pe metode noi non-invazive de diagnosticare a endometriozei, inclusiv analiza biomarkerilor din sânge, evaluarea predispozițiilor genetice și tehnici de determinare moleculară (spectroscopia Raman, spectrometria de masă prin cromatografie lichidă) [118, 151, 172].

Laparoscopia diagnostică cu confirmarea histologică a fost în mod tradițional considerată standardul de aur pentru diagnosticul endometriozei. În prezent, gama largă de modalități imagistice moderne are un rol major pentru diagnostic, monitorizare și planificarea chirurgicală a endometriozei. Conform ghidurilor existente, un diagnostic clinic de endometrioza este posibil,

în primul rând în stadiile avansate ale maladiei. În cazul suspiciunii acestei maladii, persoanele trebuie îndrumate pentru o analiză suplimentară prin laparoscopie. Această procedură chirurgicală nu trebuie efectuată doar cu scop de a diagnostica endometrioza, dar trebuie luată în considerare dacă rezultatele investigațiilor imagistice sunt negative și/sau tratamentul empiric este inefficient sau inadecvat [53, 152, 157, 162, 216].

Diagnosticul endometriozei necesită un indice ridicat de suspiciune din partea medicilor, deoarece simptomele pot varia semnificativ de la o persoană la alta. Durerea pelvină, dismenoreea, durerea în timpul actului sexual și problemele digestive sunt doar câteva dintre simptomele posibile, dar nu toate femeile cu endometrioza le experimentează. Evoluția bolii este, de asemenea, imprezvizibilă: unele femei pot avea simptome severe, în timp ce altele pot fi aproape asimptomatice. Evaluarea atentă a istoricului medical, a simptomelor și, eventual, utilizarea unor metode imagistice (cum ar fi ecografia sau IRM) sunt esențiale în procesul de diagnosticare. De multe ori, diagnosticul definitiv se obține prin laparoscopie, care permite observarea directă a leziunilor endometrioze [6, 14, 53, 152, 176].

Aspectul macroscopic și microscopic al leziunilor de endometrioza. Macroscopic diagnosticul poate fi stabilit prin laparoscopie. Focarele endometrioze au fost detectate macroscopic sub formă de zone compacte și îngroșate a țesuturilor peritoneului, peretelui intestinal, vezicii urinare, septului recto-vaginal cu un proces aderențial pronunțat pe suprafața membranei seroase, îngustarea lumenului organelor cavitare.

Cele mai timpurii manifestări vizibile ale endometriozei sunt plăcile peritoneale albicioase.

Indiferent de specificitatea sau sensibilitatea metodelor clinice și paraclinice, diagnosticul nu poate fi definitiv doar după confirmarea histopatologică [46, 57, 152, 167, 176, 183, 216]. Un diagnostic cert de endometrioza este posibil numai după excizia chirurgicală și examenul histopatologic a focarelor de țesut endometrial ectopic. Din punct de vedere histologic, această afecțiune este definită de prezența unui țesut endometrial (epiteliu și/sau stromă) în afara endometrului și miometrului, de obicei cu un proces inflamator asociat, pe când țesutul glandular este identificat în 50-95% din biopsii [79, 183, 216].

Există mai mult de 20 de variante histologice ale endometriozei externe, inclusiv intraperitoneal sau subperitoneal (vezicular-chistice sau polipoide), musculo-fibroase, proliferative, chistice (chisturi endometriale). În ultimii ani, endometrioza internă este considerată o afecțiune specială și este desemnată prin termenul adenomioza [20, 32, 40, 179, 216].

Examenul histopatologic al materialului în endometrioza dezvăluie o varietate semnificativă de funcționalități morfologice, componente epiteliale și stromale ale heterotopiilor endometrioze cu și/sau fără manifestări de activitate funcțională. La heterotopiile endometrioze de diferite localizări se disting clar două direcții evolutive – progresare și regresie [40, 216].

Progresarea caracterizează proliferarea celulelor citogene, stroma și epiteliul glandelor cu dezvoltarea de papile false, modificări secretoare în epiteliul glandelor cu decidualizarea stromei citogene și a hemoragiilor în lumenul glandelor și în stromă.

Histo-morfopatologic țesutul ectopic este identic cu țesutul endometrial eutopic și conține 5 componente majore:

1. glande endometriale asemănătoare endometrului, epiteliu pseudostratificat cu nuclei

- alungiți, cromatină densă, bazofilă;
- 2. țesutul endometrial stromal este alcătuit din celule fuziforme cu activitate mitotică variabilă;
- 3. hemosiderină;
- 4. inflamație cronică;
- 5. fibroză.

Diagnosticul histologic al endometriozei necesită prezența a cel puțin două caracteristici histologice ale leziunii [24, 40, 109, 172, 183, 213].

Cele mai frecvente aspecte microscopice ale endometriozei sunt reprezentate de glande cu forme și dimensiuni diferite, uneori chistice, tapetate de epiteliu unistratificat și pseudostratificat, câteodată cu hemoragie intraluminală, înconjurate de stroma endometrială citogenă, fără țesut conjunctiv fibros [40].

Caracteristicile morfologice ale endometriozei extragenitale coincid în mare parte cu cele ale adenomiozei. În acest sens, studiul histologic poate distinge forme morfo-funcționale similare [40].

Microscopic, implanturile endometrioze constau din glande și o stromă identică cu endometrul. Aceste țesuturi conțin receptori de estrogen și progesteron și prin urmare cresc, diferențiază și sângerează ca răspuns la modificările hormonale în timpul ciclului menstrual. În plus, aceste țesuturi pot produce estrogen și progesteron. Implanturile se pot autoporta sau regresa, așa cum se poate întâmpla în timpul sarcinii (probabil din cauza nivelurilor ridicate de progesteron). În cele din urmă, implanturile provoacă inflamații, o creștere a numărului de macrofage activate și producerea de citokine pro-inflamatorii [3, 8].

La pacientele cu endometrioză severă și anatomie pelviană distorsionată, nivelul infertilității este ridicat, din cauza defectelor în mecanismele de captare și fertilizare a ovocitelor și în transportul acestora prin trompele uterine. Unele paciente cu manifestări minime de endometrioză și anatomie normală a organelor pelvine, de asemenea, prezintă infertilitate.

Motivele dereglării funcției de reproducere nu sunt clare, dar pot include următoarele:

- 1. frecvență crescută a sindromului de luteinizare a unui folicul neovulat (ovocitele „prinse”);
- 2. creșterea producției de prostaglandine în lichidul peritoneal sau activitatea macrofagelor peritoneale, care pot afecta funcția de fertilizare, calitatea spermei și funcția ovocitelor.

În pofida evoluției benigne constante, transformarea malignă a endometriozei este un eveniment puțin înțeles și rar, fiind constatat în 0,7-1,0% din cazuri [88, 216].

În anumite cazuri endometrioza este considerată o maladie cronică recidivantă, necesitând atenție și tratament constant. Indiferent de abordarea tratamentului, studiile sugerează rate ridicate de recurență (20-80%) în decurs de 5 ani [62, 173, 179, 223].

Endometrioza este o afecțiune frecventă, dar subdiagnosticată, care poate provoca o morbiditate semnificativă de la adolescență până dincolo de menopauză. Examenul negativ și rezultatele imagistice nu pot exclude endometrioza, iar diagnosticul și tratamentul prompt al persoanelor cu endometrioză suspectată sau confirmată sunt recomandate, deoarece întârzierea tratamentului ar putea afecta semnificativ calitatea vieții și progresarea maladiei. Managementul medical al endometriozei suspectate sau confirmate poate fi inițiat în cadrul serviciului de medicină primară. Apoi, în cazul în care se suspectă endometrioză, indiferent de stadiu, pacientele sunt direcționate

la medicul ginecolog. Rata de recidive ale endometriozei după excizia chirurgicală este înaltă și tratamentul hormonal postoperatoriu trebuie luat în considerare [5, 53, 152].

Managementul pacientelor cu endometrioză poate varia în funcție de severitatea simptomelor, dorințele de fertilitate și răspunsul la terapie. Tratamentul etiopatogenetic vizează nu doar ameliorarea simptomelor, ci și abordarea cauzelor subiacente ale afecțiunii. Deși nu există un tratament curativ definit pentru endometrioză, se pot utiliza mai multe strategii pentru a controla progresarea bolii și a reduce leziunile [2, 104, 127, 130, 177, 190, 200].

Endometrioza, fiind considerată o maladie inflamatorie cronică, necesită elaborarea unui plan de management pe tot parcursul vieții. Tratamentul este individual, luând în considerare vârsta pacientelor, forma, stadiul și extinderea maladii, prezența și severitatea simptomelor, anamnesticul somatic și obstetrical, dorința de a menține fertilitatea, riscurile, efectele secundare și rentabilitatea tratamentului. Tratamentul endometriozei include îndepărtarea chirurgicală a tuturor leziunilor endometriale vizibile prin laparoscopie sau laparotomie, tratamentul medicamentos (hormonal, antiinflamatoare nesteroidiene, factori fizici) și terapia combinată [2, 45, 127, 179, 190, 216, 229].

Pentru pacientele care nu doresc un copil, medicamentele hormonale sunt alegerea de primă linie pentru tratarea durerii asociate endometriozei, având ca scop reducerea frecvenței menstruației și chiar eliminarea oricărei hemoragii. Progestativele sau contraceptivele orale combinate sunt utilizate pentru tratament pe termen lung și trebuie prescrise ca opțiuni de primă linie. Intervenția chirurgicală rămâne o opțiune de tratament importantă, dar trebuie efectuată la momentul potrivit, de preferință în centre de referință de către echipe multidisciplinare pentru a evita recidivele și/sau intervențiile chirurgicale repetitive. Tehnologia de reproducere asistată este o opțiune de tratament a infertilității legată de endometrioză, fie ca opțiune de primă linie, fie după intervenția chirurgicală [53, 157, 169].

1.3. Rolul tranziției epitelio-mezenchimale și a metaloproteinazelor matriceale în endometrioza extragenitală

Dezvoltarea, creșterea și cito-diferențierea uterului este urmarea interacțiunilor între celulele epiteliale și mezenchimale. Termenul tranziție epitelio-mezenchimală, inițial a fost definit ca un proces molecular complex extrem de important în perioada embrionară, care contribuie la stabilirea modificărilor morfogenetice corespunzătoare. Pentru realizarea acestui proces sunt necesari numeroși factori, inclusiv factorii moleculari ai micromediului adiacent, capabili să adapteze comportamentul celular și tisular în condiții normale sau patologice. Rolul interacțiunilor epitelio-mezenchimale în formarea uterului a fost definit prin studiile de recombinare tisulară, efectuate de Cunha și colaboratorii [3, 44, 54, 182].

Prin EMT se înțelege achiziția de fenotip mezenchimal de către celulele unui epitelii diferențiat. Cu alte cuvinte, tranziția epitelial-mezenchimală este un proces complex, în care celulele epiteliale dobândesc caracteristicile celulelor mezenchimale migratoare și invazive, adică un fenotip mobil. Descoperirea acestui fenomen a permis reevaluarea multor procese în cursul ontogenezei și a patogenezei unor patologii. În ultimul deceniu, acest concept a obținut o bază solidă, compusă dintr-un număr imens de observații și studii. Implicarea EMT a fost confirmată în em-

briogeneză, în timpul vindecării plăgilor și în carcinogeneză. Cu toate că EMT este un proces care are loc în condiții normale (vindecarea plăgilor și embriogeneza), deturnarea acestor căi în timpul progresiei tumorii este un eveniment imprevizibil și dezastruos cu activarea simultană a diferitelor cascade moleculare [4, 47, 135, 161, 204, 221].

Un alt exemplu de proces fiziologic care implică tranziția epitelio-mezenchimală, este o schimbare ciclică a țesutului endometrial în timpul ciclului menstrual [35, 44].

Endometrioza prezintă caracteristici unice, cum ar fi fibroza (cicatrici), rezistența la apoptoză și promovarea proliferării celulare. Cu toate acestea, în pofida multiplelor studii, etiologia și patogeneza acestei maladii nu au fost încă elucidate. Studiile au arătat că patogeneza endometriozei include EMT [44, 47, 87, 106, 131, 221].

În literatura de specialitate se relatează importanța procesului EMT în mai multe procese biologice, incluzând embriogeneza, fibroza, progresarea tumorii și declanșarea procesului metastatic [47, 182, 188, 204, 224]. Tranziția epitelio-mezenchimală este un proces biologic în care celulele epiteliale non-mobile și polarizate suferă o serie de modificări biochimice, devenind celule mezenchimale mobile nepolarizate cu capacitate invazivă, rezistență la apoptoză și biosinteză alterată a componentelor matricei extracelulare [47, 124, 132, 182, 208].

Până în prezent a fost demonstrat că mai mulți factori reglează EMT, iar semnul distinctiv al acestui proces este pierderea markerilor de suprafață epitelială. Pierderea coordonată a caracterelor epiteliale (β -catenină, E-cadherină), achiziția markerilor mezenchimali (Vimentină, N-cadherină, Fibronectină, Actina Mușchiului Netez) și a abilităților migratorii și invazive cresc capacitatea secretorie a componentelor matricei extracelulare și rezistența celulelor tumorale la apoptoză [47, 132, 182, 204, 208].

Este cunoscut faptul că celulele epiteliale se alătură strâns între ele prin formarea joncțiunilor intercelulare: desmosomi, zone aderente și ocludente. Datorită joncțiunilor puternice, țesutul epitelial este format din celule imobile, dens amplasate, localizate pe o membrană bazală, care desparte epiteliul de țesutul conjunctiv. Ultima este alcătuită din celule cu fenotip mezenchimal ce sunt lipsite de joncțiuni specializate, detașate una de alta și competente de a se deplasa prin matricea extracelulară adiacentă (Figura 4) [182, 191].

Celulele epiteliale pierd treptat joncțiunile intercelulare și degradează matricea extracelulară, transformându-se în final în celule mezenchimale. Fenotipul și markerii funcționali ai EMT includ: pierderea markerilor epiteliali (E-cadherina, Desmoplakina, Mucina-1, Ocludina și Claudina) și obținerea markerilor mezenchimali (N-cadherina, Actina Mușchiului Netez, Vimentina, Fibronectina) cu creșterea procesului de invazivitate [47, 115, 135, 182, 191].

Dovada incontestabilă a activității proliferative a epiteliului în faza de proliferare este prezența mitozei. Cu toate acestea, potrivit lui R. Garry, activitatea proliferativă a celulelor epiteliale ale glandelor uterine nu a fost detectată în stratul bazal al endometrului, dar a existat o activitate pronunțată în jurul acestora. Ulterior, s-a constatat că macrofagele sunt capabile să influențeze celulele stem mezenchimale și să promoveze diferențierea lor pe calea celulelor epiteliale ale viitoarelor glande uterine. Acest fenomen a fost denumit remodelare glandulară. Astfel, este posibil ca celulele epiteliale ale glandelor uterine să nu fie o sursă constantă de reparare glandulară, doar declanșează acest proces și când numărul minim necesar de celule epiteliale este format prin re-

modelarea glandulară, acestea încep să prolifereze, asigurând restaurarea componentei glandulare a stratului funcțional a endometrului [193].

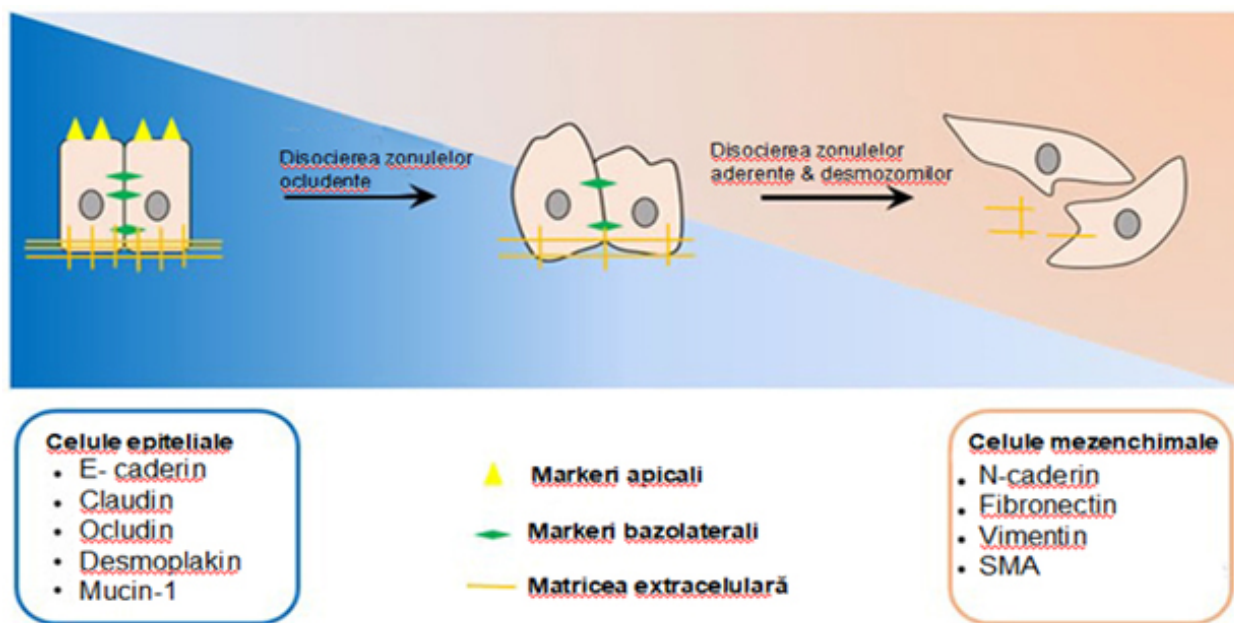


Figura 4. **Mecanismul de bază al tranziției epitelio-mezenchimală** [106, 218]. Semnul distinctiv al tranziției epitelio-mezenchimale este pierderea markerilor epiteliali de suprafață. Pierderea coordonată a caracterelor epiteliale (β -catenină, E-cadherină), achiziția markerilor mezenchimali (vimentină, N-cadherină, fibronectină, actina mușchiului neted) și a abilităților migratorii, invazive sporesc capacitatea secretorie a componentelor matricei extracelulare și rezistența celulelor tumorale la apoptoză

Celulele mezenchimale embrionare și fibroblastele din perioada postnatală sunt celule fusiforme cu apofize citoplasmice (pseudopodii, filopodii), cu polarizare antero-posterioară („cap-coadă”), fiind apte de a se deplasa prin matricea extracelulară [27]. Aceste celule nu formează joncțiunile intercelulare pentru epitelii și diferă de celulele acestuia prin alt tip de filamente intermediare citoscheletale, care sunt constituite din proteina denumită Vimentină [66, 135]. Celulele mezenchimale conțin la suprafață un alt tip de proteină trans-membranară N-cadherina [42, 68].

În structura morbidității ginecologice, endometrioza ocupă locul trei după inflamații și fibroamele uterine, afectând până la 50% dintre femeile cu funcție menstruală păstrată. Endometrioza duce la modificări funcționale și structurale ale sistemului reproductiv, efecte negative asupra stării psiho-emoționale și reducerea semnificativă a calității vieții pacientelor [40]. Având în vedere cele expuse anterior, una dintre prioritățile în combaterea endometriozei este creșterea gradului de conștientizare despre această maladie a specialiștilor din domeniul sănătății prin:

- instruirea tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății pentru a-și îmbunătăți abilitățile și cunoștințele în *screening*-ul, diagnosticarea și tratamentul pacientelor cu endometrioza;
- implicarea unităților de asistență medicală primară în *screening*-ul, detectarea și gestionarea durerii în situațiile în care nu sunt disponibili ginecologi sau specialiști multidisciplinari;
- extinderea cercetării în patogeneză, fiziopatologia, evoluția naturală, factorii de risc ge-

- netici și de mediu, prognosticul și clasificarea endometriozei;
- intensificarea acțiunii globale de colaborare pentru a îmbunătăți accesul femeilor la îngrijirea sănătății reproductive din întreaga lume.

1.4 Rolul metaloproteinazelor matriceale în procesul de invazivitate din endometrioza extragenitală

Matrix metaloproteinazele (MMP) reprezintă o familie mare de endopeptidaze dependente de zinc, implicate în degradarea matricei extracelulare în procesul de implantare a celulelor endometriale [9, 43, 51, 52, 103, 122, 222]. Se disting mai multe subtipuri de MMP, în funcție de specificitatea substratului și de localizare: collagenaze, gelatinaze, stromelizine, matrilizine și metaloproteinaze de tip membranar. MMP au un rol crucial în numeroase procese fiziologice: remodelarea osoasă, angiogeneza, inflamația, ovulația și embriogeneza. În plus, MMP sunt implicate în modificările ciclice ale structurii și grosimii endometrului, în nivelurile de concentrație a hormonilor steroizi. MMP sunt exprimate atât în celulele epiteliale, cât și în cele stromale. S-a constatat că MMP implicate în remodelarea stromei endometriale sunt collagenazele (MMP-1 și MMP-13), gelatinazele (MMP-2 și MMP-9), stromelizina (MMP-3) și transmembranare (MMP-14) [11, 13, 56, 91, 95, 178, 213].

Metaloproteinazele, enzime care sunt importante pentru turnover-ul matricei extracelulare, au fost implicate în invazia, implantarea endometrului ectopic și dezvoltarea endometriozei. MMP sunt supraexprimate în leziunile endometriozei și contribuie la stabilirea glandelor endometriale și a stromei în locurile ectopice. Cu toate acestea, dovezile disponibile ale rolului acestora în etiologia endometriozei sunt inconsistente [21, 98, 103, 127, 205, 218, 222].

MMP-1 (colagenaza interstițială sau fibroblastică sau colagenaza-1) este colagenaza majoră capabilă să degradeze colagenul fibrilar nativ de tip III, I și II la trei sferturi de la capătul N-terminal. MMP-1 este produsă de diferite tipuri de celule: fibroblaste, keratinocite, celule endoteliale, macrofage, hepatocite, condrocite și osteoblaste [9, 11, 21, 115, 192].

MMP-2 (gelatinaza-A, colagenaza de tip IV) scindează colagenul de tip IV, constituentul major al BM, precum și colagenul degradat și unele glicoproteine ale matricei extracelulare necolagenoase. MMP-2 degradează și colagenul nativ de tip I. Factorul de necroză tumorală α și factorul de necroză tumorală β stimulează producția de MMP-2, blastocitele și IFN- τ reprimă producția de MMP-2. MMP-2 este exprimată de diferite tipuri de celule, inclusiv fibroblaste, keratinocite, osteoblaste și monocite [9, 11, 21, 91, 115, 165, 215, 217].

MMP-9 (gelatinaza-B) scindează telopeptida N-terminală de colagen de tip I într-un mediu acid, având un rol în remodelarea matricei extracelulare colagenoase. MMP-9 este produsă de macrofage alveolare normale, leucocite polimorfonucleare, osteoclaste, keratinocite și trofoblaste invadatoare [11, 13, 21, 115, 123, 153, 217].

MMP-14 (protează transmembranară de tip 1) este capabilă să degradeze diferite componente ale matricei extracelulare, cum ar fi colagenul de tip I, II și III, fibronectina și laminina. Această enzimă are capacitatea de a activa diferite proteaze, în special MMP-2, MMP-9 și MMP-13 la nivelul membranei celulare. MMP-14 are un rol important în angiogeneză și este exprimat de fibroblastele dermice și osteoclaste [9, 11, 21, 115, 192].

Prezența și rolul MMP în endometrioză este incontestabilă, cu toate acestea secvența exactă a evenimentelor nu este încă elucidată complet. Rămâne obscur dacă modificările activității lor apar în principal în cavitatea uterină, că datorită memoriei celulare permit implantarea fragmentelor de endometru în peritoneu sau dacă condițiile specifice din cavitatea peritoneală (inflamație sau alte procese imunologice) modifică activitatea MMP în celulele endometriale eliminate din uter în timpul menstruației retrograde. Mai mult, unele schimbări de echilibru în remodelarea matricei în endometrul eutopic pot fi periodice sau temporare și dispar imediat după constituirea leziunii pe locul ectopic. În plus, modificări ale MMP, demonstrate în endometrul uterin de la femeile cu endometrioză, pot apărea și după implantarea leziunilor ectopice sub influența proceselor care au loc în peritoneu [21, 98, 127, 202, 219].

Cu toate acestea, în studiile experimentale a fost demonstrat că suprimarea secreției MMP, specifice atât stromei, cât și epiteliului, inhibă formarea leziunilor ectopice ale endometrului uman la șoareci [33].

Literatura de specialitate generează date controversate în ceea ce privește nivelurile de MMP-2 în țesutul endometrial ectopic și eutopic. Astfel, în țesut endometrial ectopic expresia MMP-2 este mai intensă față de endometru eutopic. Diferențe statistice în expresia MMP-2 și MMP-9 nu se înregistrează la nivel de endometru atât la femeile cu endometrioză, cât și la cele cărora nu li s-a stabilit un astfel de diagnostic [16, 22, 50, 56, 71, 91, 122, 192].

Metaloproteinazele sunt implicate de asemenea și în formarea țesutului conjunctiv fibros în procesul de regenerare, dar și în cel de degradare matricială în cadrul patologiilor cum ar fi anevrismul de aortă și cardiomiopatia dilatativă. Tot metaloproteinazelor li se încredințează facilitarea invaziei neoplasmelor maligne prin descompunerea collagenului și a altor componente ale matricei extracelulare, permițând celulelor canceroase să invadeze țesuturile adiacente și să se deplaseze către alte zone ale corpului. Concomitent acestea activează factorii de creștere și proteinele de semnalizare care promovează proliferarea celulară și supraviețuirea celulelor metastatice [11, 21, 60, 91, 115].

Astfel, metaloproteinazele au un rol important nu doar în procesul de formare, menținere și regenerare a țesuturilor normale, dar și în multiple procese patologice, inclusiv în endometrioza extragenitală [11, 21, 91, 125].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU ALE ENDOMETRIOZEI EXTRAGENITALE

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Studiul dat a fost unul retrospectiv descriptiv bazat pe consultarea buletinelor histopatologice și evaluarea microscopică a unui număr de 43 cazuri de endometrioză extragenitală. Cazurile incluse în studiu au fost selectate în perioada 2011 – 2018 la care au fost extrase datele din fișe și blocurile din arhiva spitalelor: Spitalul Clinic Municipal "Gheorghe Palade", Spitalul Cancerelor de Stat, Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghelul Mihail”, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova din România. Fragmentele biopsice au fost obținute în urma exciziei focarelor de endometrioză de la paciente cu vârsta cuprinsă între 19-56 de ani, media de vârstă fiind de $39,7 \pm 9,9$ ani, iar median Md – 38,0 ani.

Pentru a studia profilul clinico-epidemiologic și a evalua metodele histochimice în scopul perfecționării algoritmului de diagnostic, tratament și profilaxie a pacientelor cu endometrioză extragenitală am realizat un studiu de cohortă de tip descriptiv.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare s-a calculat în baza formulei respective:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 \quad (1)$$

unde:

d – distanța sau toleranța, $d=0,0001$;

$(1 - \alpha)$ – nivelul de încredere, valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0% de veridicitate a rezultatelor obținute $Z\alpha=1,96$;

P – conform datelor bibliografice, frecvența endometriozei extragenitale constituie 1 caz la 100.000 de femei de vârstă fertilă ($p=0,00001$).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = 0,00001 \times 0,99999 (1,96/0,0001)^2 = 38.$$

Pentru intervalul de încredere de 95,0%, luând în considerație și rata de non-răspuns de 10,0% – valoarea calculată a eșantionului lotului de cercetare va include nu mai puțin de 43 de paciente cu endometrioză extragenitală.

Astfel, eșantionul a fost reprezentativ pentru o eroare admisă de 5% și a inclus 43 de paciente cu endometrioză extragenitală cu diferită localizare diferită în vârstă de 18 ani sau mai mult.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în data de 16 martie 2017, proces verbal nr. 63.

Toate procedurile au fost efectuate conform principiilor Declarației de la Helsinki. Cercetarea s-a efectuat în cadrul Catedrei de Patologie disciplina de Morfopatologie a USMF „Nicolae Testemițanu” și în cadrul Disciplinei de morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România.

Pacientele au fost informate detaliat despre studiu, au citit și semnat acordul informat pentru participarea în studiu, tratamentul endometriozei extragenitale și utilizarea materialului biologic în cercetare.

Pentru îndeplinirea obiectivelor propuse au fost colectate date despre caracteristicile socio-demografice ale pacientelor incluse în studiu (vârsta, anul includerii în studiu, departamentul în care a fost monitorizată și conduita terapeutică a pacientei), informații despre examinarea clinică a pacientei, testele de laborator, investigațiile imagistice efectuate, intervenția chirurgicală actuală, aspectul intraoperator, stadializarea endometriozei, rezultatele examenelor histopatologice și complicațiile postoperatorii.

Pentru o mai bună acuratețe a cercetării, au fost respectate o serie de criterii de includere și de excludere, studiul fiind astfel mai bine delimitat și centrat pe un grup concret reprezentativ.

Criteriile de includere în studiu:

- stadiul progresiv al formelor moderate și severe de endometrioză extragenitală;
- genul feminin;
- vârsta între 19 și 56 de ani;
- durata maladiei (ani);
- consimțământul informat pentru a participa în studiu.

Criterii de excludere din studiu:

- ultimul tratament administrat este de până la 6 luni;
- apariția efectelor secundare ale terapiei administrate;
- prezenta patologiilor cronice decompensate;
- antecedente alergice complicate;
- alcoolism, dependență de droguri.

2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic

Stabilirea diagnosticului de endometrioză în cicatricii postoperatorii s-a bazat pe prezența în anamneză a intervențiilor obstetricale-ginecologice, examenul clinic obiectiv (prezența formațiunii tumorale în proiecția cicatricii postoperatorii), caracterul ciclic al sindromului dolor, datele imagistice și de laborator.

Tratamentul chirurgical al pacientelor diagnosticate cu endometrioza extragenitală a fost realizat prin intervenții chirurgicale.

Determinarea CA-125. Acesta este un antigen de suprafață celulară exprimat în derivați ai epitelului celomic, peritoneului și endocervixului. Testul în cauză utilizează anticorpi monoclonali OC 125 și M11 care poate recunoaște un determinant antigenic OC 125. Investigația a fost efectuată automat la analizator Vidas, Biomerieux, Franța.

Procedeul de prelevare a materialului. Pacientele au fost investigate clinic și imagistic, procesele fiind certificate prin examen ultrasonografic, laparoscopic, computer tomografic și imagistică prin rezonanță magnetică, datele acestor investigații au fost selectate din fișele de observație a le pacientelor. Tratamentul chirurgical a fost efectuat la toate pacientele cu endometrioză extragenitală incluse în studiu.

Formularul de însoțire a materialului examinat conținea următoarele informații:

- data ultimei menstruații;
- ziua ciclului menstrual când s-a recoltat endometrul;

Macroscopic. Materialul postoperator a fost fixat în soluție formalină de 10% și trimis în secția de anatomie patologică pentru examinare. Piesele fixate au fost spălate sub jet de apă, după care au fost examinate. Fiecare caz în parte a avut un număr variabil de fragmente, în medie 2 fragmente cu dimensiuni variabile. Specimenele chirurgicale au fost păstrate până la stabilirea diagnosticului. Pentru fiecare caz în parte s-au efectuat investigații histologice, iar pentru diagnosticul diferențial s-au efectuat teste imunohistochimice.

Metoda histologică. Profilul histopatologic s-a realizat pe secțiuni colorate cu hematoxilină și eozină, conform procedurii standard. Specimenele au fost fixate în soluție de formalină tamponată 10% timp de 48 de ore și, tradițional, incluse în parafină după procedurile de deshidratare și clarifiere.

Din fiecare bloc am secționat fragmente cu grosimea de 4 μm pentru colorația cu hematoxilină și eozină (H-E). Pentru secționare a fost folosit microtomul HM 350, MICROM, Germana. Secțiunile au fost etalate pe lame silanate Surgipath X-tra Adhesive (Leica Biosystems, Newcastle UponTyne, UK) și uscate la 37°C timp de 20-30 minute. Aceste lame au servit pentru determinarea prezenței țesutului endometrial ectopic și corelării acestuia cu structurile adiacente. De asemenea am măsurat dimensiunile focarelor endometrioze și am determinat imunohistochimic pozitivitatea acestuia la hormoni și reacția sistemului imun la prezența țesutului ectopic. Cazurile au fost examinate de 3 morfopatologi independenți (la microscopul Nikon Eclipse 55i), iar secțiunile potrivite au fost selectate pentru colorarea cu Tricrom Masson (modificată după GOLDNER) și imunohistochimică. Aceiași procedură a fost folosită și pentru obținerea lamelor de control cu endometru normal prelevat în 2 cazuri de la paciente cu endometrioză și 4 cazuri paciente cu leiomioame uterine. În baza colorației morfologice s-a stabilit diagnosticul histopatologic de endometrioză extragenitală.

Colorația tricrom MASSON în modificarea GOLDNER (kit BioOptica, 04-011802). Secțiunile parafinate lipite pe lame au fost deparafinate, hidratate și apoi colorate cu un amestec în părți egale de soluții de hematoxilină ferică Weigert A și B timp de 10 minute. După scurgerea colorantului nuclear lamele au fost acoperite cu soluție alcoolică de acid picric timp de 4 minute, urmată de spălare rapidă (3-4 secunde) în apă distilată urmată de tratarea secțiunilor timp de 4 minute cu fucsina acidă Ponceau. A urmat spălare în apă distilată și tratarea secțiunilor timp de 10 minute cu acid fosfomolibdenic și după scurgerea reactivului de pe lame fără spălare a urmat colorarea timp de 5 minute cu soluție verde deschis conform Goldner. În final lamele au fost spălate, deshidratate, clarificate în xilen și montate. Rezultatul colorației a evidențiat nucleii colorați în negru, citoplasma celulelor în roșu-cărămiziu, miocite netede în roșu-intens, colagenul și mucusul în verde, iar eritrocitele în portocaliu strălucitor. Reacția a fost utilă în evidențierea fibrozei care poate însoți focarele de endometrioză și în diferențierea acestora de fasciculele de miocite din vecinătatea acestor focare.

Metodele imunohistochimice au permis detectarea și vizualizarea antigenelor în țesuturi sau celule. Acestea se bazează pe specificitatea imunoreactivă a anticorpilor și pe proprietățile chimice ale enzimelor, care interacționează cu substraturi cromogenice incolore, generând compuși colorați vizibili. Procedeele imunohistochimice au fost efectuate pe secțiuni deparafinate cu grosimea de 4 μm. Pentru demascarea antigenică am utilizat soluția Tris/EDTA, pH 9 (Dako ,

Code S236) incubându-le în baia de apă pentru 40 de minute și lasând să se răcească timp de 20 de minute la temperatura camerei. Blocarea peroxidazei endogene s-a făcut cu soluție de peroxid de hidrogen de 3%, prin incubarea secțiunilor timp de 15 minute. Blocarea nespecifică a situsurilor antigenice cu albumină serică bovină (BSA) s-a efectuat într-o cameră de incubare umedă la temperatura camerei timp de 1h. Studiul imunohistochimic propriu-zis s-a efectuat printr-o metodă enzimologică cu detecție cromogenică, utilizând kitul MACH 4 MICRO-POLYMER-HRP (Biotocare Medical; M4U534), care este un sistem universal de detecție bazat pe complexe enzima HRP-polimer care poate detecta anticorpi atât anti-șoarece, cât și anti-iepure. Vizualizarea reacțiilor imunohistochimice s-a efectuat cu cromogenul DAB (3,3 -diaminobenzidină, Dako- 3467), iar contracolorarea cu hematoxilină Harris. Anticorpul utilizat în studiu împreună cu principalele caracteristici au fost redați în tabelul 2. Controale pozitive pentru fiecare anticorp au fost selectate în conformitate cu specificările producătorului și specificate în tabelul mai jos.

Tabelul 2. Anticorpul utilizat în studiul imunohistochimic

Anticorpul	Tipul	Clonă	Producător	Număr de catalog	Diluție	Demascarea antigenică	Control extern pozitiv
CD10	Șoarece, Monoclonal	13-5B7	OriGene	AF8410	1:200	0.1 M Citrat, pH 6	Glandă mamară
ER	Șoarece, Monoclonal	312	Novocastra	MH3434	1:100	0.1 M Citrat, pH 6	Glandă mamară
PR	Șoarece Monoclonal	6711	Novocastra	GF5647	1:100	0.1 M Citrat, pH 6	Glandă mamară
MMP-1	Șoarece, Monoclonal	6A5	Acris	AM-06648SU-N	1:200	0.1 M Citrat, pH 6	Țesut de granulație
MMP-2	Șoarece, Monoclonal	OTI4A11	OriGene	TA806846	1:100	1mM EDTA în 10mM Tris bufer (pH8.5)	Țesut de granulație
MMP-9	Șoarece, Monoclonal	5G3	OriGene	AM-06662SU-N	1:200	0.1 M Citrat, pH 6	Țesut de granulație
MMP-14	Șoarece, Monoclonal	113-5B7	OriGene	AF8410	1:100	0.1 M Citrat, pH6	Țesut de granulație
SDF-1	Iepure, Policlonal	45-RT6	OriGene	TA323613	1:50	0.1 M Citrat, pH6	Carcinom mamar
CXCR4	Iepure, Policlonal	HF-85R	OriGene	P15509PU-M	1:50	0.1 M Citrat, pH6	Carcinom mamar
E-cadherina	Șoarece, Monoclonal	5G3	Dako Cytomation	M3539	1:50	0.1 M Citrat, pH6	Carcinom mamar
Vimentina	Iepure, Policlonal	GFD-34	Termo-Fisher	PA1-16759	1:100	0.1 M Citrat, pH6	Carcinom mamar
N-cadherina	Șoarece, Monoclonal	IAR06	Novocastra	FGD-54	1:50	0.1 M Citrat, pH6	Testicul
TWIST	Iepure, Policlonal	SAR-76	Abcam	AB50581	1:300	0.1 M Citrat, pH6	Colon

Metodologia propriu-zisă de lucru a presupus obținerea de secțiuni tisulare, obținute similar ca cele pentru studiul histologic, care mai întâi au trecut printr-un proces de recuperare antigenică,

urmat de blocarea peroxidazei endogene și respectiv de blocare a situsurilor de legare nespecifice. Ulterior secțiunile au fost incubate cu anticorpus primar timp de 18 ore la 4°C, iar a doua zi semnalul a fost amplificat prin utilizarea unui sistem polimeric cu peroxidază timp de 30 de minute (*utilizând kitul mai sus specificat*). Semnalul a fost detectat cu cromogenul DAB, contracolorat cu hematoxină și în final lamele au fost montate într-un mediu pe baza de xilen (DPX, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Rezultatul acestor reacții imunohistochimice constă în vizualizarea antigenelor investigate cu ajutorul cromogenului 3,3'-diaminobenzidină activată, prin colorarea lor în brun.

Într-o primă etapă ne-a interesat confirmarea originii endometriale a leziunilor prin evidențierea imunoreactivității pentru ER și PR la nivelul structurilor glandulare și pentru CD10 la nivelul stromei dintre aceste glande din componența leziunilor de endometrioză extragenitală.

În scopul estimării prevalenței și intensității expresiei PR și ER am utilizat scorul Allred DC (1998), calculat conform formulei:

$$\text{Scor Total (TS)} = \text{Scor Proporțional (PS)} + \text{Scorul Intensității (IS)}$$

Scorul Proporțional (PS):

0 (expresia sau colorația lipsește);

1 punct (>0 până la 1/100);

2 puncte (>1/100 până la 1/10);

3 puncte (>1/10 până la 1/3);

4 puncte (1/3 până la 2/3);

5 puncte (>2/3 până la 1).

Scorul Intensității (IS):

0 (negativ) – expresia sau colorația lipsește;

1 punct – expresie sau colorație slabă;

2 puncte – expresie sau colorație medie;

3 puncte – expresie sau colorație pronunțată.

TS = 0-8 puncte.

Expresia imunohistochimică în citoplasmă (C), membrana celulară (Mc) și nucleu (N) a fost apreciată în funcție de intensitate: C+/Mc+/N+ (expresie slabă); C++/Mc++/N++ (expresie moderată); C+++/Mc+++ / N+++ (expresie intensă).

În cazul evaluării procesului de tranziție epitelio-mezenchimală, respectiv a expresiei markerilor E-cadherină și Vimentină am utilizat reacții imunohistochimice duble. În prima parte a acestui proces, pentru vizualizarea markerului E-cadherină am procedat similar cu reacțiile simple imunohistochimice al căror protocol a fost descris anterior. În cea de-a 2-a parte, pentru vizualizarea țintei citoplasmice, respectiv a Vimentinei, am efectuat mai întâi o blocare cu kitul avidină/biotină (Invitrogen, 004303), după care am incubat pentru 2h la temperatura camerei cu anticorpus anti-Vimentină dezvoltat în șoarece și ulterior am utilizat kitul de vizualizare LSAB2-AP (Dako, K0674) și cromogenul Fast Red (Biocare Medical, FR805S) conform protocoalelor firmelor respective. Rezultatul acestor reacții a constatat în vizualizarea țintelor vizate cu culoarea brună pentru E-cadherină și roșie pentru Vimentină.

Imaginile microscopice au fost obținute utilizând microscopul *Leica ECC50W* și programul *Leica application Suite*. Pentru studiul propus, secțiunile au fost fotografiate în focarele cele mai informative care conțin principale componente caracteristice endometriozei, cu obiectivele 100×, 200×, iar pentru cuantificare s-au realizat 4 imagini cu obiectivul 200× pentru fiecare caz. Glandele endometriale, celule stromale și celulele sistemului inflamator au fost numărate pentru fiecare imagine în parte și s-a realizat apoi o medie a densității și/sau celulare a cazului.

2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor

În scopul procesării statistice a materialului primar, am elaborat fișe speciale cu codificarea datelor socio-demografice, statutului obstetrical anterior, tabloului clinic, localizării leziunilor endometriozei, parametrilor histologici, explorărilor imunohistochimice (expresia CD10, PR, ER α , Vimentina), procesului de tranziție epitelio-mezenchimală (EMT) (E-cadherină, Vimentină, MMP, SDF-1, CXCR4, N-cadherină, TWIST), rezultatelor investigațiilor imagistice și tipului intervenției chirurgicale efectuate. Datele din chestionare au fost transferate pe suport digital și a fost creată o bază de date pentru procesare statistică și analiză digitală ulterioară.

Materialele primare ale studiului au fost procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „*Statistical Package for the Social Science*” (SPSS) versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și *Microsoft Office Excel 2019* prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Pacientele cu endometrioză extragenitală din lotul de studiu cu probele biologice recoltate au constituit unitățile statistice de analiză.

Pentru analiza comparativă a valorilor indicatorilor au fost utilizate tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.) [191].

Pentru prelucrarea statistică a fost aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [191]:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării – indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (puncte procentuale) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erori standard a mediei pentru variabilele cantitative sau continue (de interval sau de raport);
- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) au fost mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;

- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valorile minime și maxime, media, eroarea valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;
- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației: coeficientul de corelație r al lui Pearson (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor) și testele neparametrice de corelație a rangurilor – coeficientul ρ Spearman sau testul τ al lui Kendall (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice.

Studiul a fost realizat pe țesut recoltat de la paciente cu endometrioză extragenitală.

Pentru elaborarea tezei de doctorat au fost folosite un șir de metode specifice precum metode clinice, metode de laborator, metode teoretice ce includ analiza, sinteza, deducția, inducția, clasificarea, analogia și previziunea, metode practice precum experimentele, măsurarea, observația.

Studiul a inclus 43 de cazuri diagnosticate cu endometrioză extragenitală, cu diferită localizare. Datele primare ale studiului au fost introduse într-o bază de date și procesate utilizând funcțiile și modulele din programul SPSS versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Office Excel 2019 pe calculatorul personal, aplicând proceduri statistice descriptive și inferențiale. A fost utilizată metoda χ^2 după Pearson, χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher pentru compararea variabilelor discrete; testul „t” sau testele statisticii neparametrice pentru determinarea diferenței statistice a valorilor medii dintre grupuri; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu; analiza de corelație pentru aprecierea gradului de intensitate și direcției legăturilor statistice. Statistic semnificative au fost considerate diferențele cu valoarea bilaterală $p \leq 0,05$.

3. PARTICULARITĂȚI SOCIODEMOGRAFICE, HISTOLOGICE ȘI PROFILUL IMUNOHISTOCHEMIC DE INVAZIVITATE A ENDOMETRIOZEI EXTRAGENITALE

3.1. Evaluarea clinico-epidemiologică a pacientelor cu endometrioză extragenitală

Date socio-demografice. În studiu au fost incluse 43 de paciente cu endometrioză extragenitală cu vârsta cuprinsă între 19 și 56 de ani.

Tabelul 3. Distribuția cazuisticii pe grupe de vârste

Grupe de vârstă	19-20	21-30	31-40	41-50	51-60	Total
Nr. cazuri	1	8	13	14	7	43
%	2,33%	18,60%	30,23%	32,56%	16,28%	100%

Distribuția cazuisticii a fost din decada a II -a până în decada a V-a, cel mai precoce caz de endometrioză fiind diagnosticat la o pacientă de 19 ani, în timp ce cea mai vârstnică bolnavă a avut 56 de ani. Cel mai mare număr de cazuri a fost înregistrat la paciențele cu vârsta cuprinsă între 41-50 de ani, urmată de perioada 31-40 de ani care a inclus cu un caz mai puțin, reprezentând mai mult de jumătate din cazuistică (63,79%). Decada a 2-a și a 5-a cu 35% și respectiv decada I-a cu 2,33 din cazuri examinate (Tabelul 3).

În analiza statistică a vârstei eșantionului studiat s-au utilizat mai multe măsuri descriptive care oferă o imagine clară asupra distribuției vârstelor acestui grup (Figura 5).

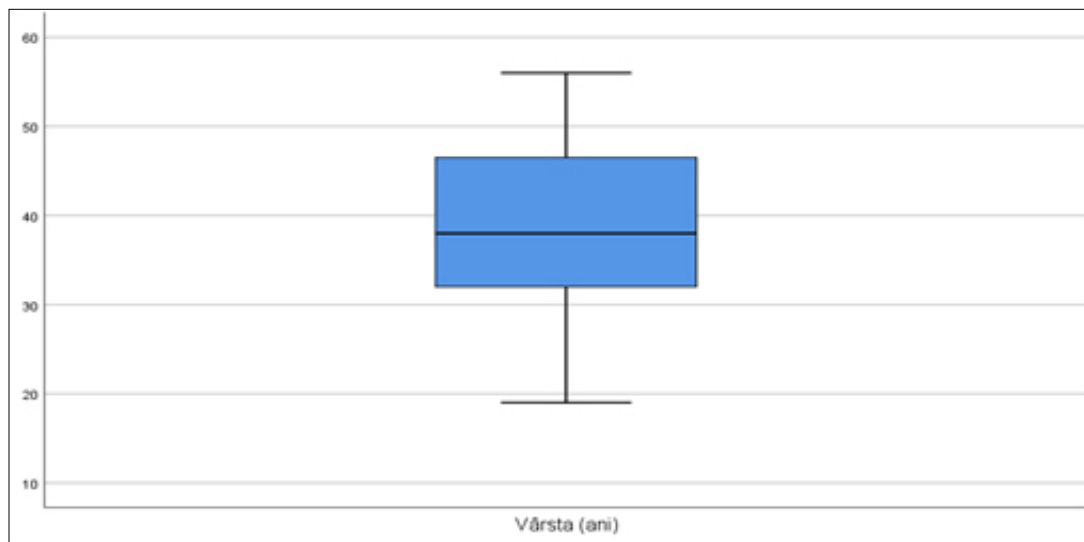


Figura 5. **Vârsta medie a pacientelor cu endometrioză extragenitală**, care a constituit $39,7 \pm 9,9$, iar Md – 38,0, IQR: 32,0-47,0 ani

Analiza statistică a vârstelor prin indicele mediu, abaterea standard, mediana și interval intercuartilic la pacientele cu endometrioză extragenitală ne oferă o interpretare detaliată a datelor, dar și evidențiază laturile relevante și subtile ale distribuției vârstelor într-o populație studiată.

Mai jos toate pacientele din lotul de studii au fost divizate în mai multe grupe de vârstă (Figura 6), ceea ce demonstrează că în decada a 3-a și a 4-a, endometrioza extragenitală este întâlnită cel mai frecvent.

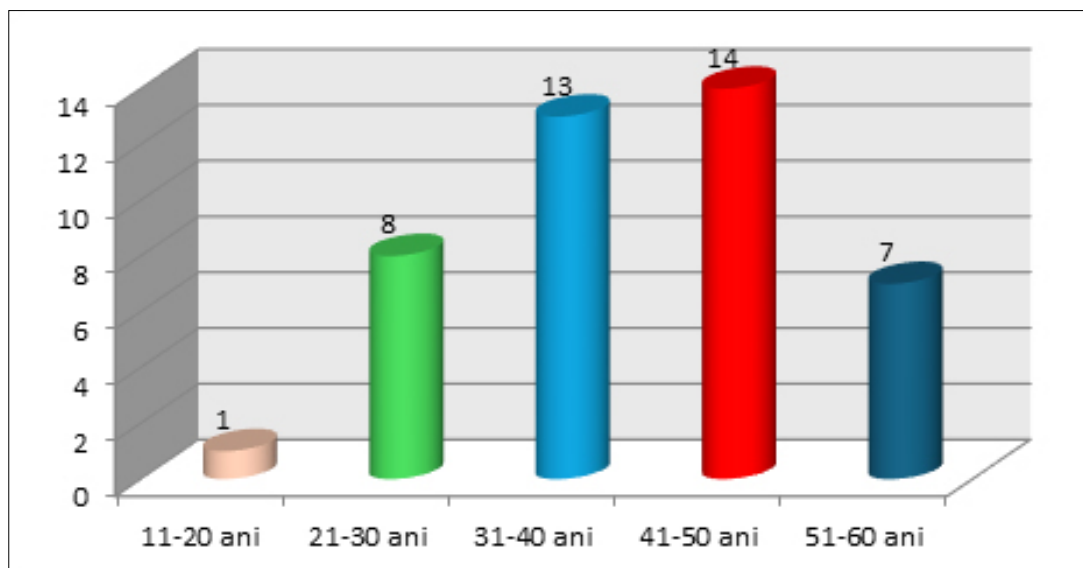


Figura 6. Repartiția cazuisticii pe grupe de vârstă

Repartiția calendaristică pe ani de studiu. Toate pacientele din lotul de studiu au fost supuse intervenției chirurgicale: 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) în anul 2011, câte 6 (14,0%; 95% ÎÎ: 6,0-26,5) în anii 2012, 2013 și 2014, 4 (9,2%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) în anul 2015, 8 (18,6%; 95% ÎÎ: 9,2-32,1) în anul 2016, câte 5 (11,6%; 95% ÎÎ: 4,6-23,6) în anii 2017 și 2018 (Figura 7).

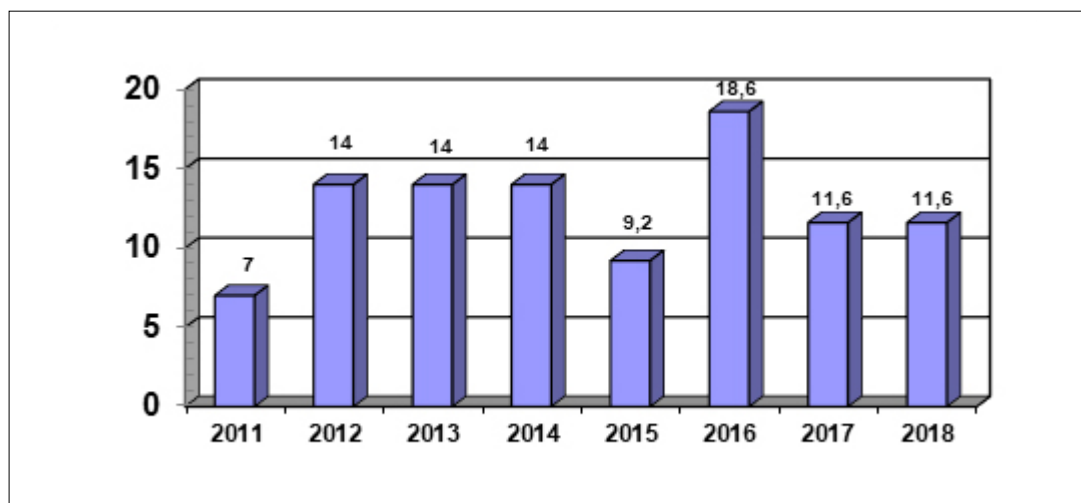


Figura 7. Incidența endometriozei extragenitale în (%) pentru perioada 2011 – 2018

Pacientele cu endometrioză extragenitală din lotul de studiu au fost supuse următoarelor intervenții chirurgicale: excizia implantului cicatricial – 9 (20,9%; 95% ÎÎ: 10,9-34,7) femei, apendicectomie – 6 (14,0%; 95% ÎÎ: 6,0-26,5) femei, hemicolecomie pe dreapta – 4 (9,3%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) femei, herniectomie, hernioplastie inghinală – 4 (9,3%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) femei, excizia implantului diafragmal – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) femei, excizia implantului ombilical – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) femei, rezecție sectorială de jejun – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) femei, rezecție anterioară de rect – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) femei, excizia implantului peritoneal – 2 (4,7%; 95% ÎÎ: 1,0-14,1) femei, hemicolecomie pe stânga – 2 (4,7%; 95% ÎÎ: 1,0-14,1) femei, excizia implantului retro-peritoneal – 1 (2,3%; 95% ÎÎ: 0,3-10,4) femeie, excizia implantului țe-

suturilor moi a peretelui abdominal – 1 (2,3%; 95% ÎI: 0,3-10,4) femeie, rezecția sectorială de colon transvers – 1 (2,3%; 95% ÎI: 0,3-10,4) femeie, rezecția sectorială de ileon – 1 (2,3%; 95% ÎI: 0,3-10,4) femeie.

Cele mai multe cazuri de endometrioza extragenitală au fost stabilite în 2016 care a inclus 8 cazuri cu diversă localizare, fiind urmată de perioada 2012-2014 câte 6 cazuri ce constituie 42% din totalul cazurilor. Cele mai puține cazuri examinate fiind în anul 2011-3 cazuri și 2015-4 cazuri. Din analiza datelor prezentate mai sus se observă o scădere a cazurilor în anii 2011 și 2015 și cu o creștere semnificativă în anul 2016 fiind urmată de o ușoară scădere.

În funcție de țara de origine și mediul de proveniență, 33 (76,7%; 95% ÎI: 62,7-87,4) de paciente locuiau în Republica Moldova și 10 (23,3%; 95% ÎI: 12,6-37,3) – în România (Tabelul 4).

Tabelul 4. Distribuția pacienților în funcție de țara de origine

Țara	Republica Moldova	România	Total
Nr. cazuri	33	10	43
%	76,74%	23,26%	100%

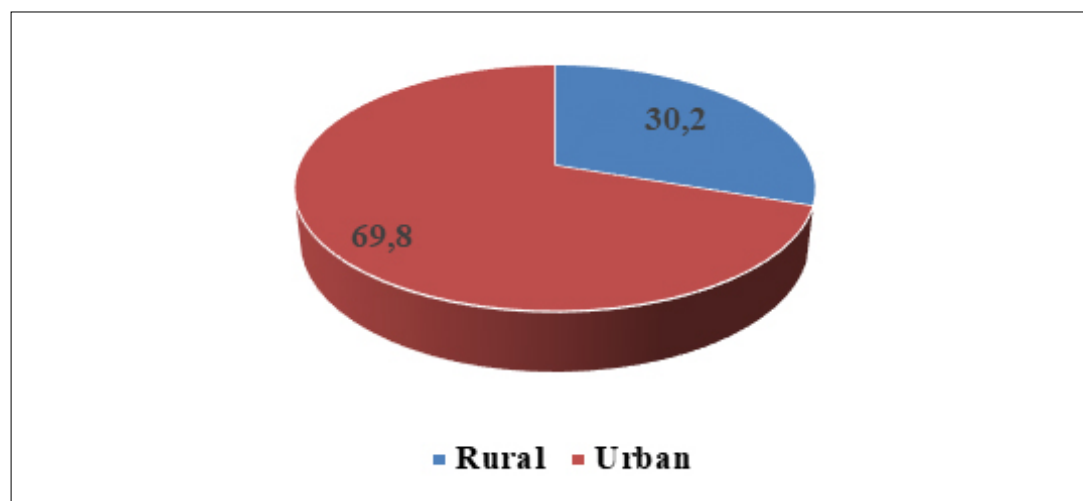


Figura 8. Repartizarea pacienților în funcție de mediul de proveniență (%)

Rezultatele distribuției cazuisticii în raport cu mediul de proveniență sunt redată în figura 8.

Rezultatele prezentate scot în evidență prevalența cazuisticii mai ales la bolnavele provenite din mediul urban, respectiv acestea au fost în număr de 30 de cazuri, care au reprezentat 69,8% din cazuistica și 13 cazuri ce constituie 30,2% proveneau din mediul rural. Acest lucru se reflectă cel mai probabil pe de o parte în riscul mai mare de expunere a persoanelor din mediul urban la factorii de risc asociați endometriozei extragenitale, iar pe de altă parte unui grad mai înalt de adresabilitate către serviciile medicale a acestor bolnave comparativ cu cei provenind din mediul rural.

Singurii factori de risc, posibil asociați cu cazuistica noastră, care au putut fi investigați au fost: tipul nașteri (*per vias naturalis* sau cezariană), numărul de sarcini, prezența sau absența gravidității. Rezultatele acestei investigații sunt redată în figurile următoare.

Analiza tipului de declansare a nasterii a constatat că 14 (32,6%; 95% ÎÎ: 20,0-47,3) femei au născut prin operație cezariană și 22 (51,1%; 95% ÎÎ: 36,6-65,6) de femei – *per vias naturalis* (Figura 9).

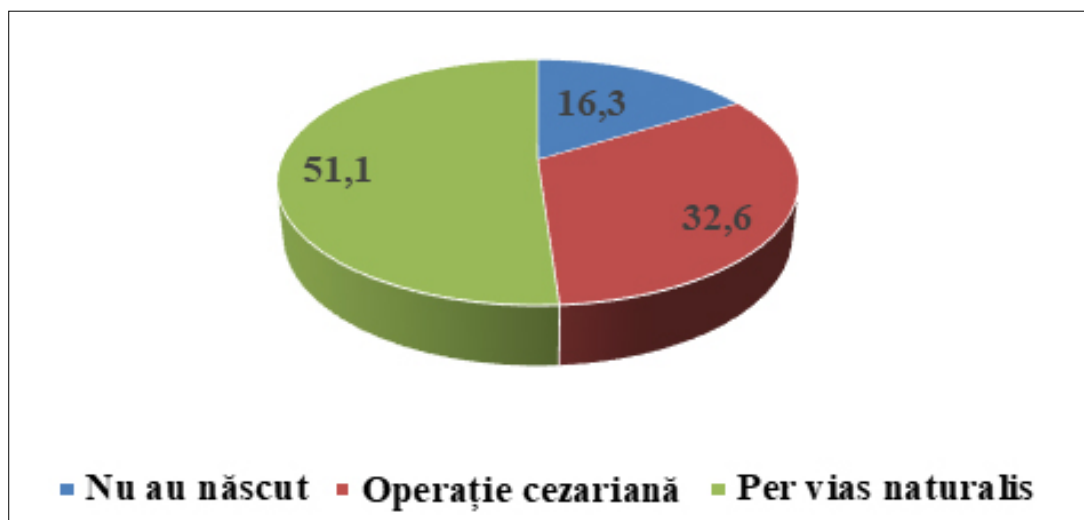


Figura 9. Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de metoda de naștere (%)

Evaluarea statutului obstetrical a constatat că 6 (14,0%; 95% ÎÎ: 6,0-26,5) femei nu au avut nicio sarcină, 13 (30,2%; 95% ÎÎ: 18,1-44,9) femei au avut câte o sarcină, 16 (37,1%; 95% ÎÎ: 24,0-52,1) femei – câte 2 sarcini, 6 (14,0%; 95% ÎÎ: 6,0-26,5) femei – câte 3 sarcini și 2 (4,7%; 95% ÎÎ: 1,0-14,1) femei – câte 4 sarcini (Figura 10).

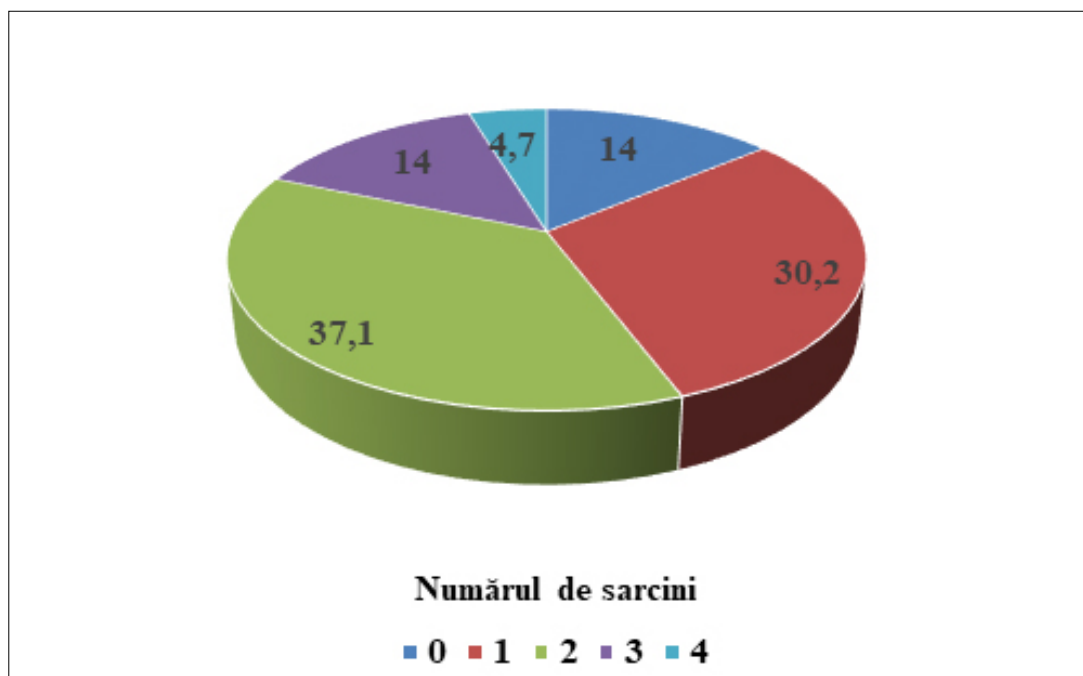


Figura 10. Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de numărul de sarcini (%)

În funcție de numărul de nașteri, 7 (16,3%; 95% ÎÎ: 7,6-29,3) femei nu au avut nicio naștere, 16 (37,2%; 95% ÎÎ: 24,0-52,1) femei au avut câte 1 naștere, 18 (41,8%; 95% ÎÎ: 28,0-56,7) femei – câte 2 nașteri și 2 (4,7%; 95% ÎÎ: 1,0-14,1) femei – câte 3 nașteri (Figura 11).

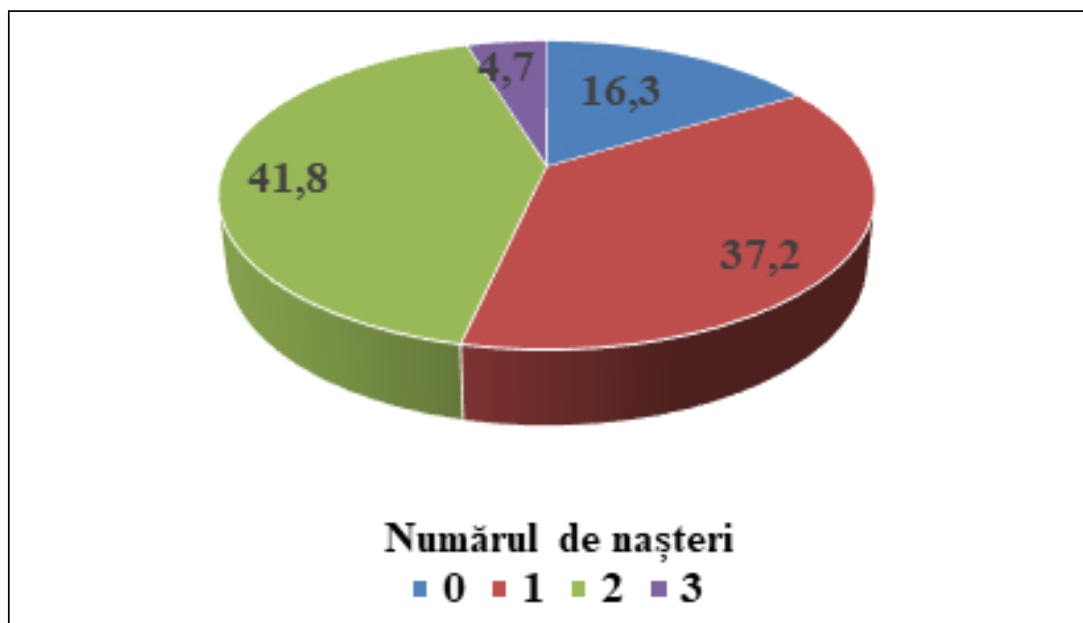


Figura 11. Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de numărul de nașteri (%)

Anamneza și statutul obstetrical anterior. Durata maladiei de până la 1 an au menționat 2 (4,7%; 95% ÎI: 1,0-14,1) paciente, de 1 an – 7 (16,3%; 95% ÎI: 7,6-29,3) paciente, de 2 ani – 13 (30,1%; 95% ÎI: 18,1-44,9) paciente, de 3 ani – 11 (25,6%; 95% ÎI: 14,4-39,9) paciente, de 4 ani – 7 (16,3%; 95% ÎI: 7,6-29,3) paciente și de 5 ani – 3 (7,0%; 95% ÎI: 2,0-17,5) paciente (Figura 12).

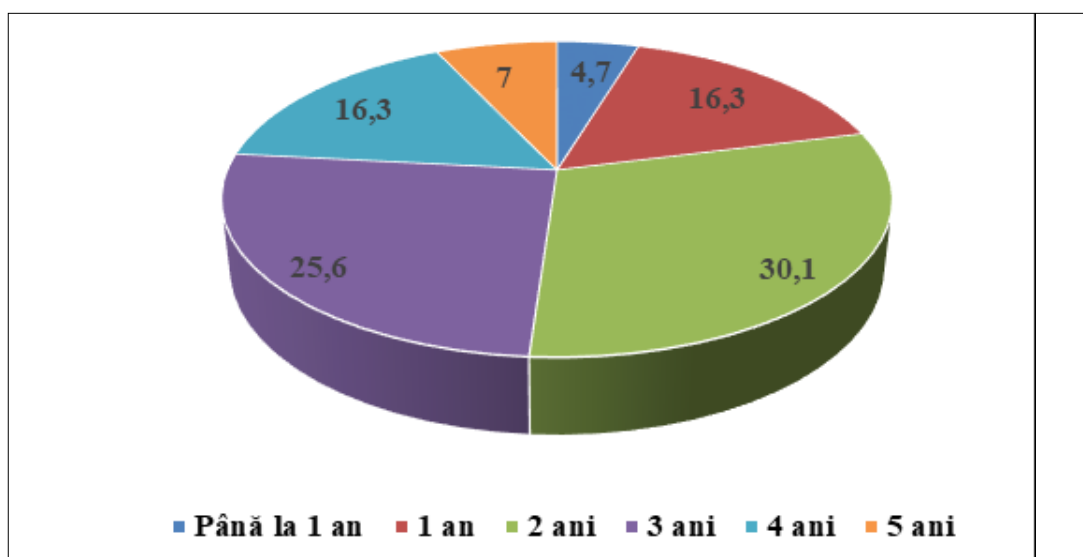


Figura 12. Repartizarea pacienților din lotul de studiu în funcție de durata afecțiunii (%)

În această diagramă observăm că 55,7 % din paciente s-au adresat la medic după o perioadă de 2-3 ani. Cum am mai menționat în unele cazuri s-au depistat ocazional endometrioza și nu prezintă careva simptome. Durata medie a bolii este reprezentată în figura 13.

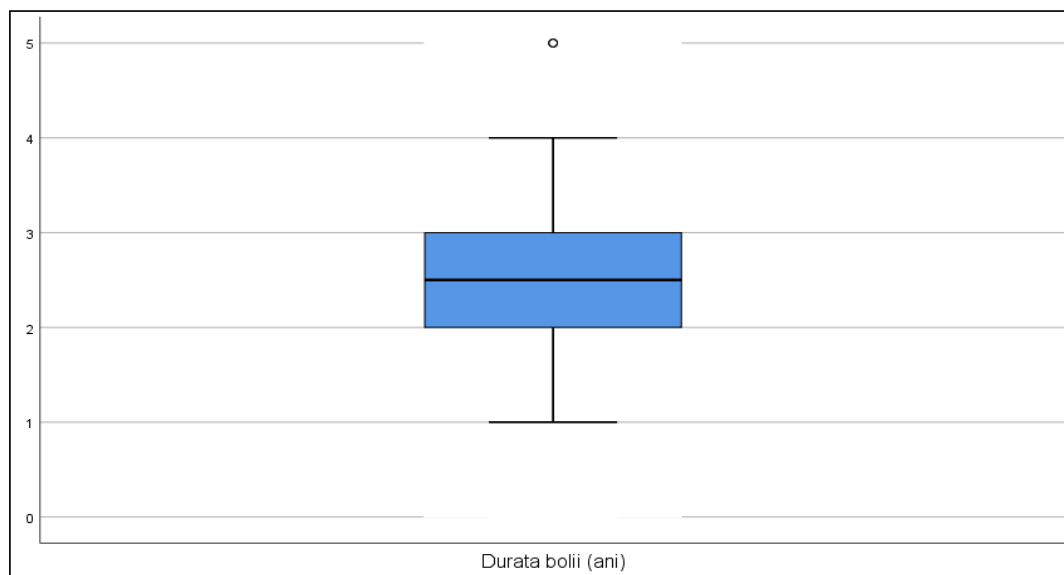


Figura 13. **Durata medie a endometriozei extragenitale la pacientele din lotul de studiu.** Valoarea medie a bolii a fost de $2,53 \pm 1,3$; Md – 2,0, IQR: 2,0-3,0 ani și varia de la 0 până la 5 ani

3.2. Studiul clinico-topografic al pacientelor cu endometrioză extragenitală

Evaluarea tabloului clinic la pacientele cu endometrioză extragenitală a relevat o serie de simptome, pe care le expunem în ordine descrescătoare: dureri abdominale – în 17 (39,5%; 95% ÎÎ: 26,0-54,4) cazuri, menometroragie – în 10 (23,3%; 95% ÎÎ: 12,6-37,3) cazuri, constipație – în 8 (18,6%; 95% ÎÎ: 9,2-32,1) cazuri, dispareunie – în 8 (18,6%; 95% ÎÎ: 9,2-32,1) cazuri, dismenoree – în 7 (16,3%; 95% ÎÎ: 7,6-29,3) cazuri, dureri abdominale și lombare – în 7 (16,3%; 95% ÎÎ: 7,6-29,3) cazuri, infertilitate – în 6 (14,0%; 95% ÎÎ: 6,0-26,5) cazuri, greață – în 5 (11,6%; 95% ÎÎ: 4,6-23,6) cazuri, menoragie – în 4 (9,3%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) cazuri, diaree – în 4 (9,3%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) cazuri, dureri lombare – în 4 (9,3%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) cazuri, scaun cu sânge – în 4 (9,3%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) cazuri, dureri inghinale – în 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, fatigabilitate – în 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, rectoragie – în 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, dureri intermenstruale – în 1 (2,3%; 95% ÎÎ: 0,3-10,4) caz și dureri la defecație – în 1 (2,3%; 95% ÎÎ: 0,3-10,4) caz.

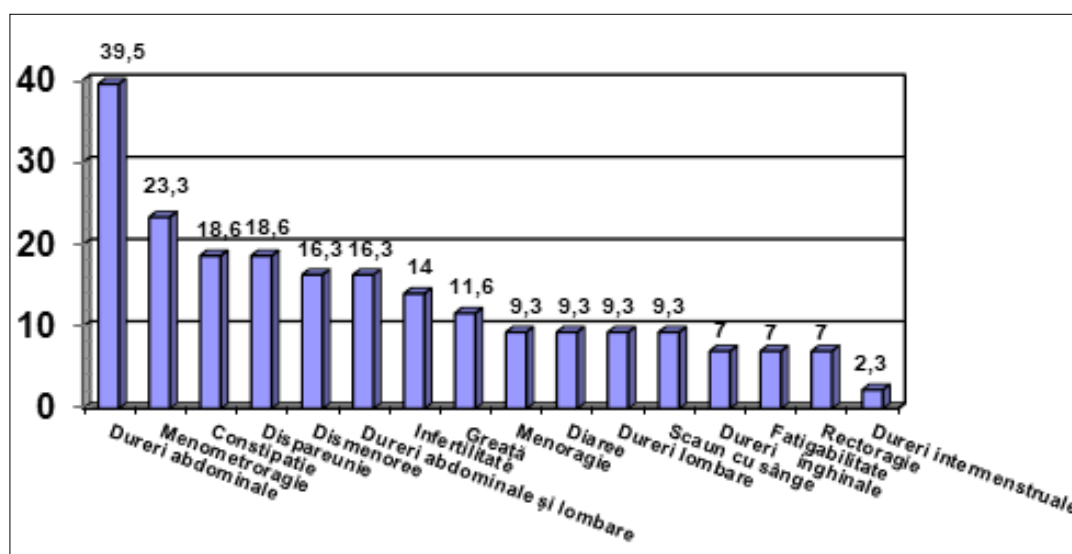


Figura 14. **Frecvența acuzelor la pacientele cu endometrioză extragenitală (%)**

Din totalul femeilor din lotul nostru de studiu doar 2 (4,7%; 95% ÎÎ: 1,0-14,1) nu au prezentat nici un simptom (Figura 14).

Analiza datelor din tabelul de mai sus indică durerea abdominală fiind cel mai frecvent simptom recunoscut de bolnave incluse în studiu. Astfel acest simptom a fost raportat la 17 paciente, reprezentând circa 39% din cazuistica investigată. Pe locul doi s-au situat cazurile în care paciențele au raportat menometroragie fiind întâlnită în circa 50% din cazuri și constipație, dispareunie, dismenoree și dureri lombare care au fost prezente la circa 40% din pacientele investigate. Celelalte simptome deasemenea au fost prezente la un număr mai mic de persoane.

În legătură cu localizarea anatomică a leziunilor de endometrioză extragenitală, rezultatele studiului nostru au fost sumarizate în figura 15. Cele mai frecvente localizări ale endometriozei extragenitale au fost cicatricea după operația cezariană – 9 (20,9 %; 95% ÎÎ: 10,9-34,7) cazuri, apendicele – 6 (14,0%; 95% ÎÎ: 6,0-26,5) cazuri, hernia inghinală – 4 (9,3%; 95% ÎÎ: 3,2-20,6) cazuri, cecul – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, diafragma – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, jejunul – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, ombilicul – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, rectul – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) cazuri, vezica urinară – 2 (4,7%; 95% ÎÎ: 1,0-14,1) cazuri. Celelalte localizări (colonul ascendent, colonul descendent, colonul sigmoid, colonul transvers, ileonul, peretele abdominal anterior și spațiul retro-peritoneal) au fost constatate la câte 1 (2,3%; 95% ÎÎ: 0,3-10,4) pacientă (Figura 15).

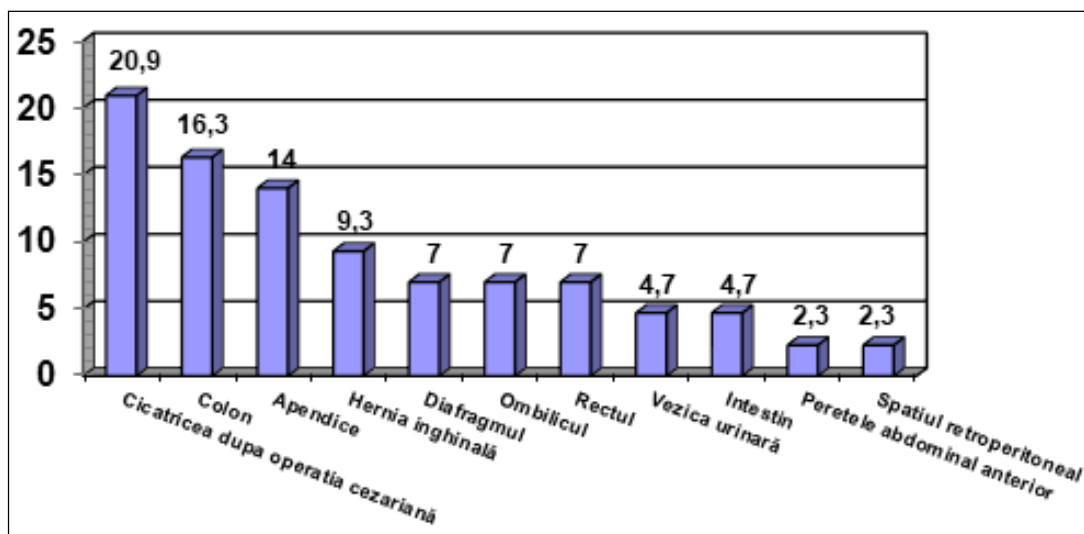


Figura 15. Repartizarea pacientelor cu endometrioză extragenitală în funcție de localizarea afecțiunii (%)

Potrivit datelor prezentate în figura de mai sus endometrioza tractului gastrointestinal, a fost diagnosticată în 20 de cazuri, ceea ce a reprezentat 46,5% din cazuistica investigată. Endometrioza în cicatrice după operație cezariană a fost depistată în 9 cazuri, cea mai des întâlnită la pacientele din lotul de studiu examinat. Cea mai rară localizare a fost cea de la nivelul peretelui abdominal anterior și spațiul retroperitoneal, câte un caz fiecare, ceea ce constituie 2,3% din totalul cazuisticii investigate.

Examenul de laborator a inclus evaluarea antigenului tumoral seric CA-125, valoarea medie la pacientele din studiul nostru constituind $48,37 \pm 32,9$ U/mL (de la 3,0 U/mL până la 123,6 U/mL) (Figura 16).

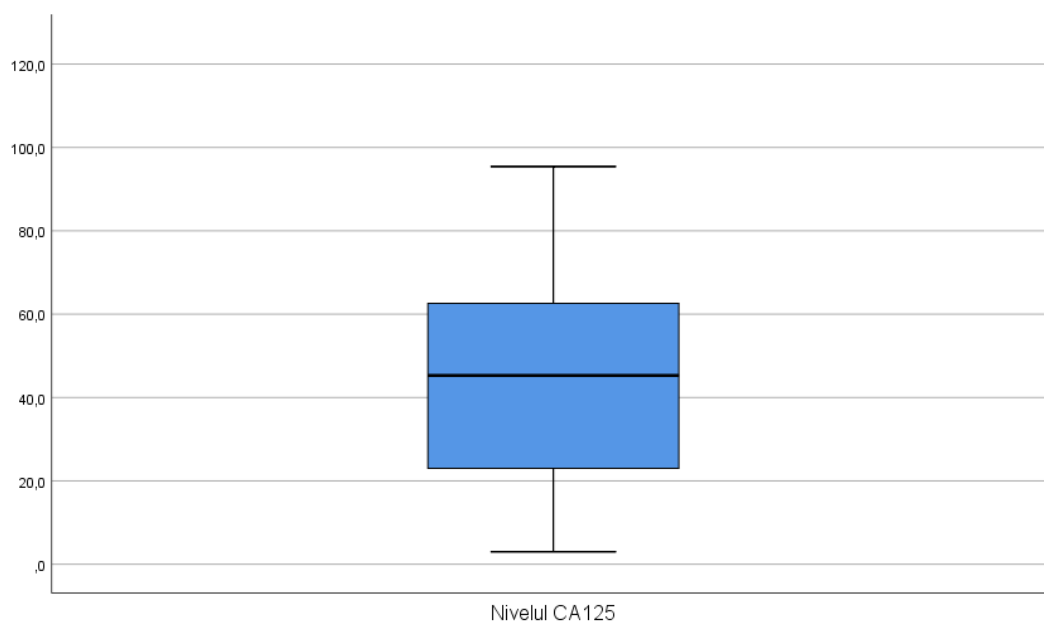


Figura 16. **Expresia CA-125 la pacientele cu endometrioză.** Valoarea medie a acestui marker a constituit $48,37 \pm 32,9$ U/mL

Studiile recente indică că deși valoarea markerului CA-125 în diagnosticul endometriozei este limitată, expresie mai ridicată se atestă în formele moderate și severe ale maladii, îndeosebi când evaluarea se efectuează la mijlocul fazei foliculare.

Caracteristica macroscopică a materialului. Endometrioza conține întotdeauna endometru funcțional cu sângeri ciclice. În toate cazurile examinate, macroscopic au fost descrise diferite forme, dimensiuni uneori mimând variate patologii. De obicei, maladia se prezintă sub formă de noduli sau implanturi de consistență dens-elastică, culoare albicios-surie (Figura 17 A). Pe secțiune s-au determinat focare mici de culoare cafenie, care ca mărime variaua de la dimensiuni microscopice până la diametru de 1-2 cm, cu localizare pe membranele seroase sau imediat sub acestea. Frecvent, focarele separate se uneau și formau zone de dimensiuni mari.

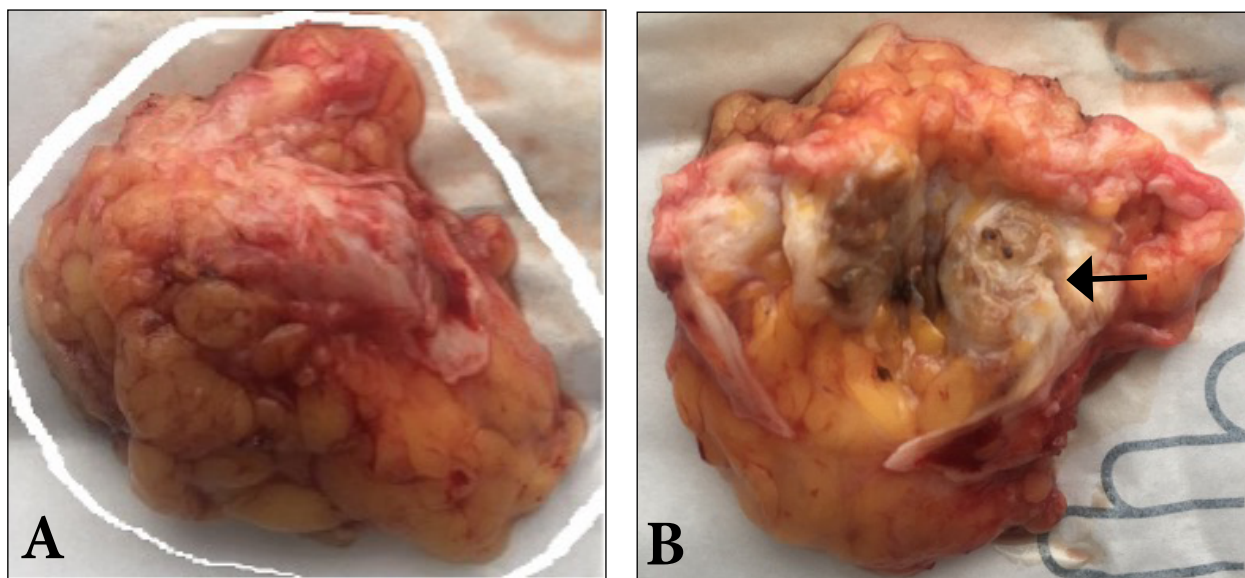


Figura 17. **Endometrioza extragenitală după operație cezariană aspect nodular.** A – Formațiune nodulară constituită din țesut adipos și fibroconjunctiv. B - Imagine postoperatorie pe secțiune cu leziune „în arsură de praf de pușcă”

Implante endometriale sub formă de pete roșii, maronii sau negre care sunt descrise ca „*arsură de praf de pușcă*”, dar s-au depistat și leziuni roșii, albe sau nepigmentate. Prezența aderențelor a fost de asemenea sugestivă pentru endometrioză, în cazul în care lipsesc au fost alte motive evidente cum ar fi intervenții chirurgicale anterioare în cavitatea abdominală sau procese infecțioase cronice. În majoritatea cazurilor focare de endometrioză au fost sub formă de formațiuni nodulare de diferite dimensiuni. Retroperitoneal și la nivelul herniei inghinale a fost depistată ocazional după intervenție chirurgicală. Pe secțiune se vizualiză țesut adipos și fibroconjunctiv cu hemoragii vechi (Figura 17 B).

Macroscopic, focarele de endometrioză la nivelul colonului au avut aspectul de noduli, leziuni sau sub formă de placă. La nivelul seroasei acestea erau prezente sub formă de leziuni mici, proeminente culoare albăstrui sau brună. În cele mai multe cazuri prezentau îngroșarea peretelui (Figura 18), cu stenozarea lumenului și o fibroză pronunțată. În unele cazuri au fost ca formațiuni chistice numite endometrioame.

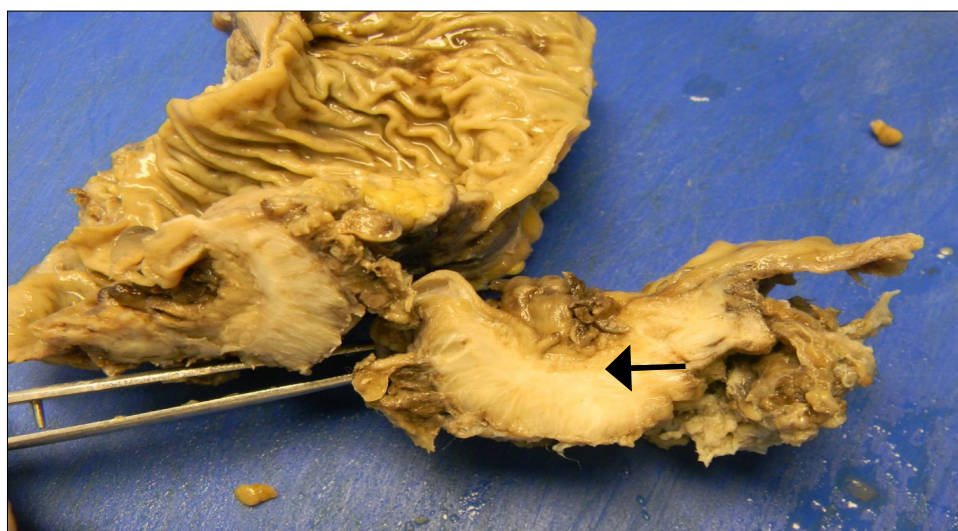


Figura 18. **Endometrioza la nivelul colonului ascendent.** Peretele colonului este îngroșat. Mucoasa se prezintă cu arhitectura păstrată

3.3. Particularitățile histopatologice ale leziunilor de endometrioză extragenitală

Diagnosticul de endometrioză este dictat de examenul histopatologic. Prin colorația clasică hematoxilină și eozină se identifică structurile glandulare și stroma adiacentă cu localizare ectopică la nivel extern. Componenta epitelială a fost reprezentată de un epiteliu ce variază ca structură și formă de la columnar simplu, până la stratificat columnar. Componenta stromală a fost reprezentată de celule tinere: fibroblaste, limfocite și macrofage, implicate în declanșarea proceselor inflamatorii perilezionale. Implantele endometrioze au constat microscopic, din glande endometriale și stromă, cu sau fără macrofage încărcate cu hemosiderină.

Din punct de vedere histopatologic, analiza leziunilor de endometrioză extragenitală s-a concentrat pe mai multe caracteristici specifice ale țesuturilor afectate. Un prim aspect de interes a fost identificarea glandelor și a stromei de tip endometrial, componente esențiale în confirmarea diagnosticului de endometrioză. Prezența acestora indică persistența țesutului endometrial ectopic, care poate suferi modificări ciclice asemănătoare endometrului de la nivelul uterului.

Un alt element analizat a fost inflamația cronică, aceasta putând fi prezentă fie sub forma unui infiltrat inflamator difuz, fie asociată cu reacții granulomatoase care includ celule gigante de

tip Langhans. Această componentă inflamatorie reflectă răspunsul imun al organismului la prezența anormală a țesutului endometrial în locații neobișnuite.

De asemenea, s-a urmărit depistarea hemoragiilor în leziunile endometrioze, acestea apărând ca urmare a fragilității vasculare și a proceselor ciclice de sângerare. Hemoragiile pot contribui la inflamație, durere și formarea de aderențe fibroase.

În plus, fibroza a fost un aspect important în evaluare, aceasta reprezentând un stadiu avansat al procesului patologic, în care repetatele episoade inflamatorii și hemoragice duc la acumularea de țesut conjunctiv fibros. Aceasta poate fi responsabilă pentru rigidizarea structurilor afectate, contribuind la simptome precum durerea cronică și disfuncția organelor implicate.

Studiul histopatologic și histochimic al endometriozei extragenitale a inclus 43 de cazuri, evidențiind diverse caracteristici morfologice și reacții tisulare asociate. Glandele endometriale au fost identificate în 32 de cazuri (74,4%; 95% ÎÎ: 60,1-85,6), în timp ce prezența stromală a fost confirmată în toate cele 43 de cazuri (100,0%).

Procesul inflamator cronic a fost remarcat în 42 de cazuri (97,7%; 95% ÎÎ: 89,6-99,7), indicând un răspuns imun persistent în țesuturile afectate. De asemenea, s-au observat celule gigante de tip Langhans în 13 cazuri (30,2%; 95% ÎÎ: 18,1-44,9), sugerând un posibil mecanism granulomatos asociat cu leziunile endometriale ectopice.

Un alt aspect frecvent întâlnit a fost prezența hemoragiilor, detectate în 38 de cazuri (88,4%; 95% ÎÎ: 76,4-95,4), ceea ce reflectă fragilitatea vasculară și activitatea hemoragică a leziunilor endometrioze. Aceste descoperiri contribuie la înțelegerea mecanismelor patogenetice ale endometriozei extragenitale și pot avea implicații în diagnostic și tratament (Figura 19).

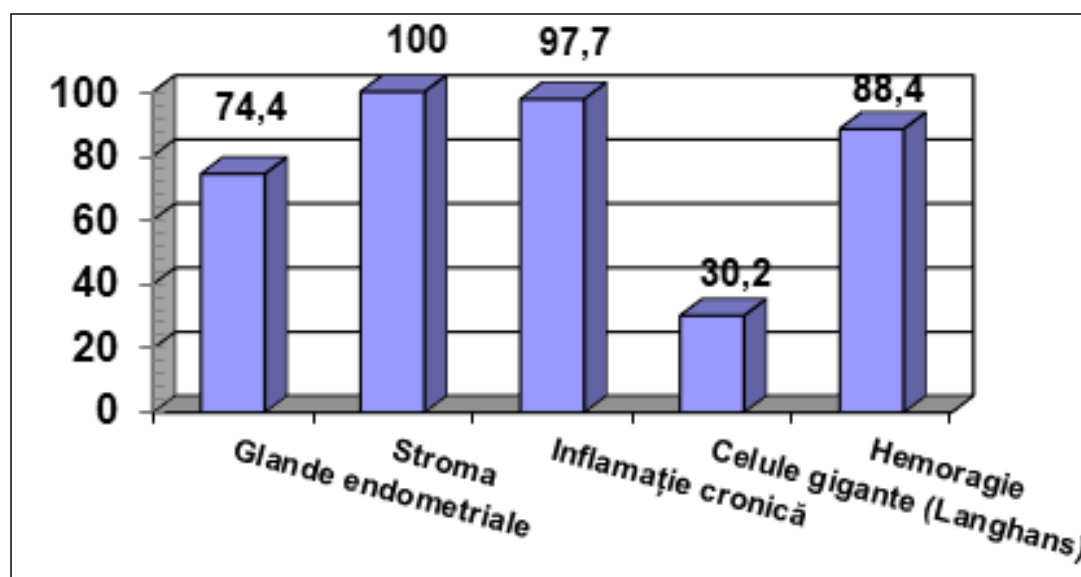


Figura 19. Repartizarea pacienților cu endometrioză extragenitală în funcție de rezultatele studiului histopatologic și histochimic (%)

Endometrioza tractului gastrointestinal în special la nivelul colonului, reprezintă o formă de endometrioză extragenitală ce poate avea un impact semnificativ asupra funcționării tractului digestiv. Această formă de endometrioză este adesea întâlnită în zone precum tunica musculară și submucoasa colonului, iar leziunile sunt frecvent multifocale, adică se prezintă sub formă de multiple focare diseminate pe diverse segmente ale colonului (Figurile 20 - 22).

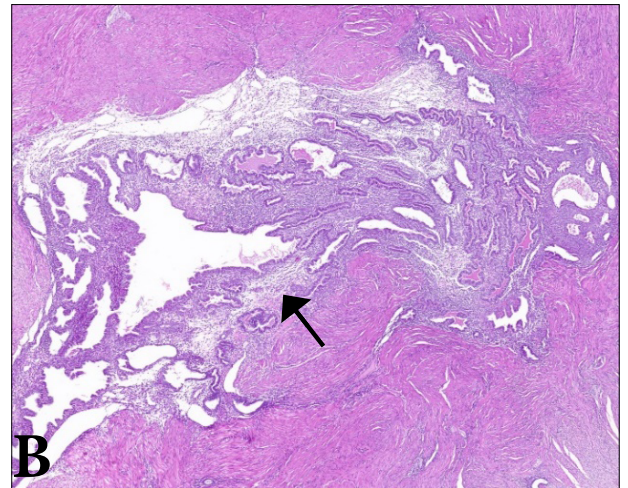


Figura 20. **Endometrioza în peretele colonic.** A – Focar endometrioziac la nivelul tunicii musculare cu aspect pseudopolipos. B – Focar de endometrioziă intramurală, intramuscular forma mixtă cu predominarea aspectului glandular chistic. Colorație H-E, imagine A $\times 100$, imaginea B $\times 200$

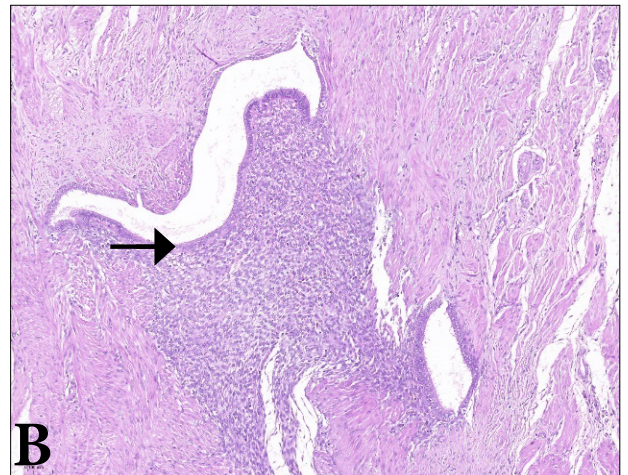
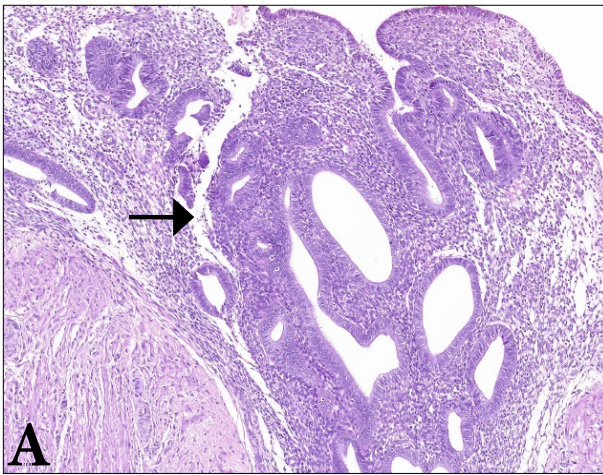


Figura 21. **Endometrioza la nivelul rectului.** A – Focar endometrioziac intramuscular cu implicarea mucoasei colonice. B – Platou endometrioziac stromal interglandular. Colorație H-E, imaginea A $\times 100$, imaginea B $\times 200$

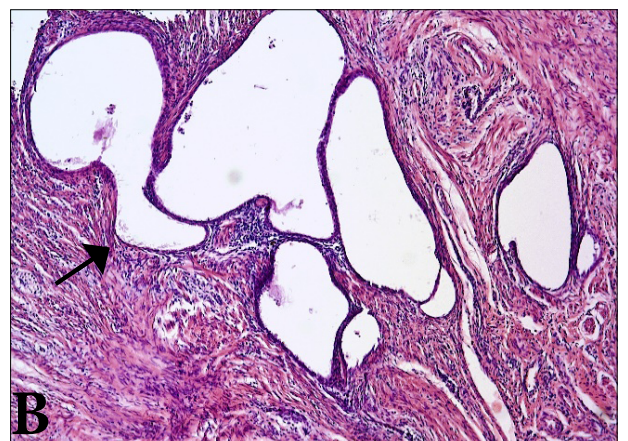
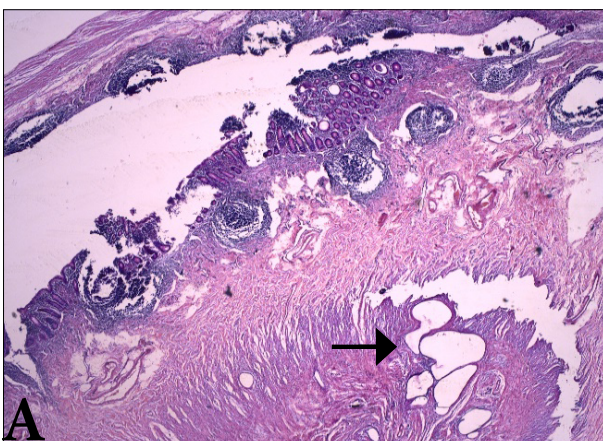


Figura 22. **Endometrioza la nivelul apendicelui.** A – Focar endometrioziac glandulo-chistic intramuscular. B – Imaginea precedentă la amplificarea mai mare. Chisturi endometrioziace lipsite de stromă. Colorație H-E, imaginea A $\times 100$, imaginea B $\times 200$

Din punct de vedere histopatologic, leziunile de endometrioziă colonică se caracterizau prin prezența glandelor endometriale dilatate în interiorul focarelor. Aceste glande erau asemănătoare

cu cele normale din uter, deși se află într-un mediu ectopic. Morfologic, glandele erau dilatate din cauza acumulării de secreții, având un aspect caracteristic în formă de „chocolate cysts” (chisturi cu conținut ciocolatiu) atunci când conțineau sânge vechi, provenit din sângerările ciclice menstruale (Figura 22B).

În jurul acestor glande, era prezentă o stromă abundentă, similară cu cea a endometrului uterin. Stroma este adesea bogată în celule fibroblastice și celule de tip stromal endometrial, care pot contribui la procesele de fibroză și formarea de aderente, fapt care duce la rigidizarea și modificarea structurii peretelui colonic.

Un alt aspect cheie al leziunilor de endometrioză la nivelul colonului este prezența hemoragiilor atât în interiorul focarelor, cât și la periferia acestora. Hemoragiile se datorează fragilității vasculare a leziunilor endometrioze, care sunt susceptibile să sângereze în fiecare ciclu menstrual. Aceste hemoragii au determinat formarea de chisturi hemoragice și la depunerea de hemosiderină, care este vizibil în imaginile de mai sus. Acest proces de hemoragie repetată este unul dintre factorii care contribuie la inflamația cronică observată în jurul focarelor de endometrioză.

Inflamația cronică în cazurile noastre a fost prezentă în toate cazurile de endometrioză a tractului digestiv și se caracterizează printr-un infiltrat celular predominant limfocitar și plasmocitar, precum și prezența macrofagelor care pot conține hemosiderină. Aceste reacții inflamatorii sunt o manifestare a răspunsului imun al organismului la prezența țesutului endometrial ectopic și contribuie la durerea pelvină cronică asociată cu endometrioza. De asemenea, în cazul endometriozei colonice, inflamația cronică poate duce la formarea de fibroză în jurul focarelor, ceea ce poate provoca stricteuri (îngustări ale lumenului intestinal), cu impact asupra motilității intestinale.

Endometrioza vezicii urinare se caracterizează prin prezența glandelor endometriale și a stromei abundente, similare celor din endometru la nivelul în peretele vezicii urinare. Aceste leziuni au fost localizate în stratul muscular, în ambele cazuri și au fost însoțite de hemoragii ciclice, care formează chisturi hemoragice sau colecții de sânge. Inflamația cronică este o caracteristică esențială, cu infiltrate de limfocite, plasmocite și macrofage care conțin hemosiderină. În unele 3 cazuri, au fost prezente celule gigante de tip Langhans în răspunsul inflamator (Figura 23).

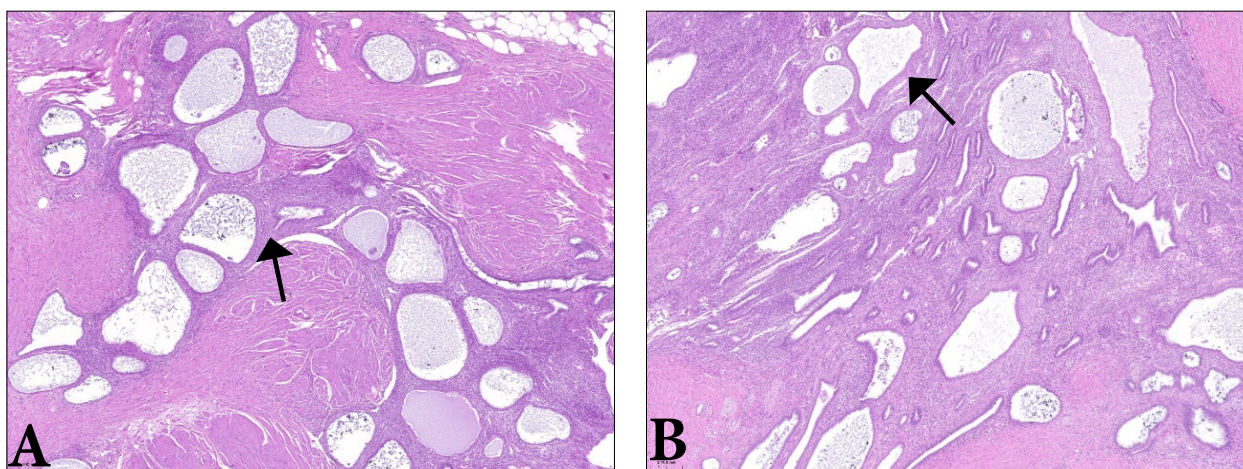


Figura 23. **Endometrioza vezicii urinare.** A – endometrioza glandulo-chistică în tunica musculară, cu dezvoltarea unui component stromal discret. B – Platou endometriozeic stromo-glandular cu glande chistice dispersate și stromă abundentă. Colorație H-E, imaginea A, B $\times 200$

Endometrioza peretelui abdominal după operația cezariană a fost prezentă în 9 cazuri, caracterizate prin glande endometriale dilatate și conținând secreții. Glandele sunt distribuite neregulat în cadrul cicatricii. Stroma a fost prezentă abundant în toate cazurile, compusă din celule stromale endometriale și fibroblaste, însoțește glandele endometriale. Acesta fiind abundent și fibrosă, cu aspect de collagen și fibre elastice, caracteristic proceselor de reparare a țesutului. Leziunile de endometrioză cicatricială au fost asociate cu un infiltrat inflamator cronic, predominant limfocitar, plasmocite și macrofage, ce sunt vizibile la periferia focarelor endometrioze (Figura 24).

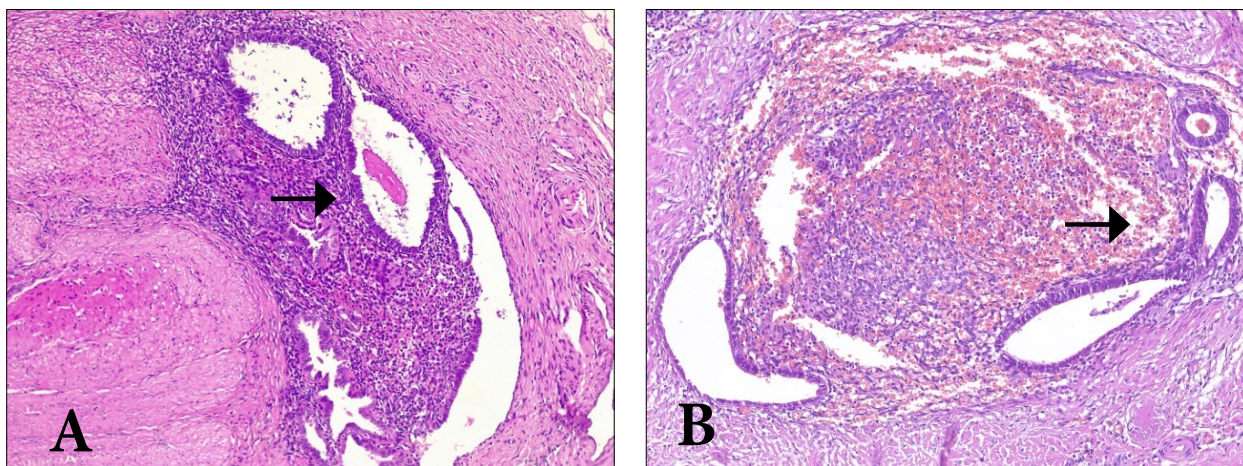


Figura 24. **Endometrioza peretelui abdominal după operație cezariană.** A – focar endometrio-
zic intramuscular constituit din glande endometriale mixte, proliferative și chistic atrofice, fără
reacția stromei. B – focar endometrio-
zic intramuscular cu modificări reactive, depozite de hemo-
siderină în stromă. Colorație H-E, imaginea A, B $\times 200$

În 8 cazuri focarele de endometrioză au prezentat depozite de hemosiderină în celulele inflamatorii. În jurul leziunilor de endometrioză, se observa fibroză semnificativă, care rezultă în urma inflamației cronice. Acest țesut fibros înconjură focarele endometrioze și mai târziu duce la formarea de aderențe și modificări structurale ale țesutului cicatricial.

Tabloul histologic al **endometriozei sacului hernial inghinal** (Figura 25) a inclus glande endometriale dilatate prezente în cadrul sacului hernial toate cazurile de endometrioză. Glandele sunt dilatate și conțin secreții specifice, asemănătoare mucusului endometrial.

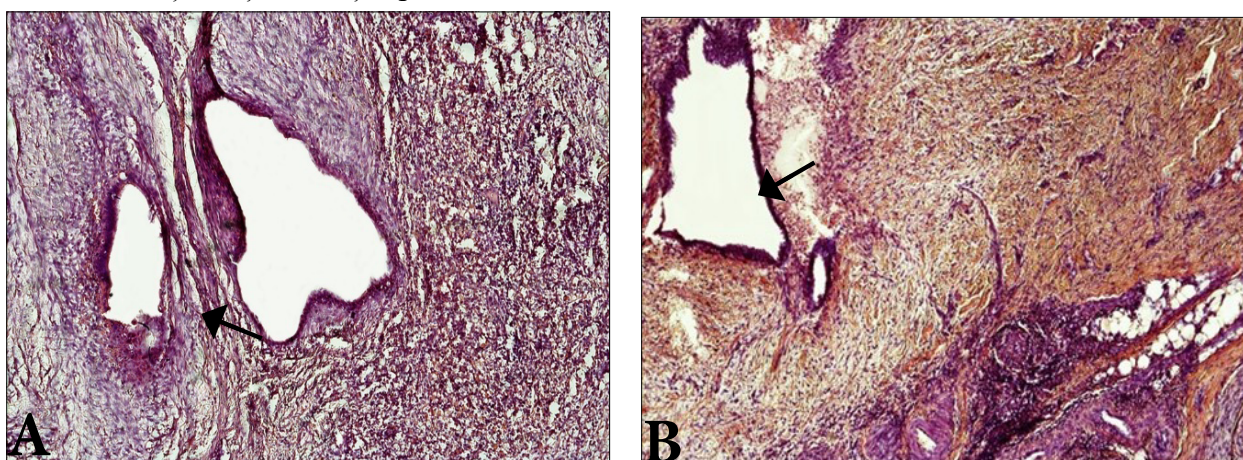


Figura 25. **Endometrioza sacului herniar inghinal.** A – Endometrioza chistică cu aspecte de
hemosideroză perifocală în componenta conjunctivă a sacului herniar. B – chist endometrio-
zic cu
reacție celular endometrioidă a stromei perifocale în componenta conjunctivă. Colorație H-E,
imagini A, B $\times 200$

Alături de glandele endometriale, este prezentă o stromă abundentă, formată din celule stromale endometriale și fibroblaste. Focarele de endometrioză din hernie inghinală au fost însoțite de infiltrate inflamatorii cronice, predominant formate din limfocite, plasmocite și macrofage fiind prezență în 3 cazuri. Prezența hemosiderinei în cadrul focarelor endometriozeice a fost în toate cazurile. De asemenea fibroza în jurul focarelor de endometrioză a fost prezentă în 2 din cazuri.

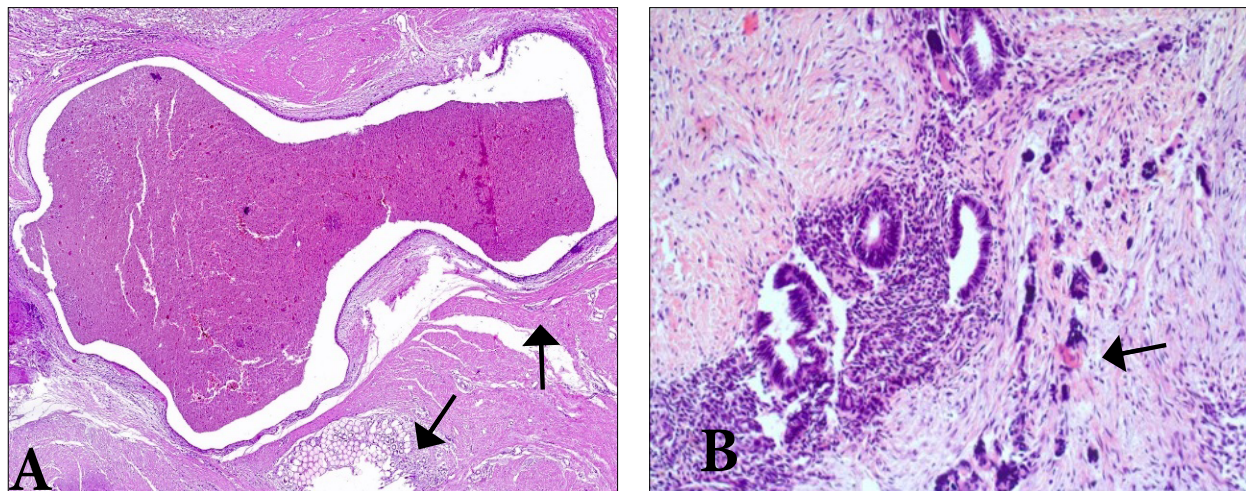


Figura 26. **Endometrioza cicatricii peretelui abdominal după operație cezariană.** A – focar endometriozeic chistic deformat, adiacent granulomului de sutură. B – focar endometriozeic cu reacție inflamatorie cronică și formarea de celule gigante de „corp străin”. Colorație H-E, imagini A, B $\times 200$

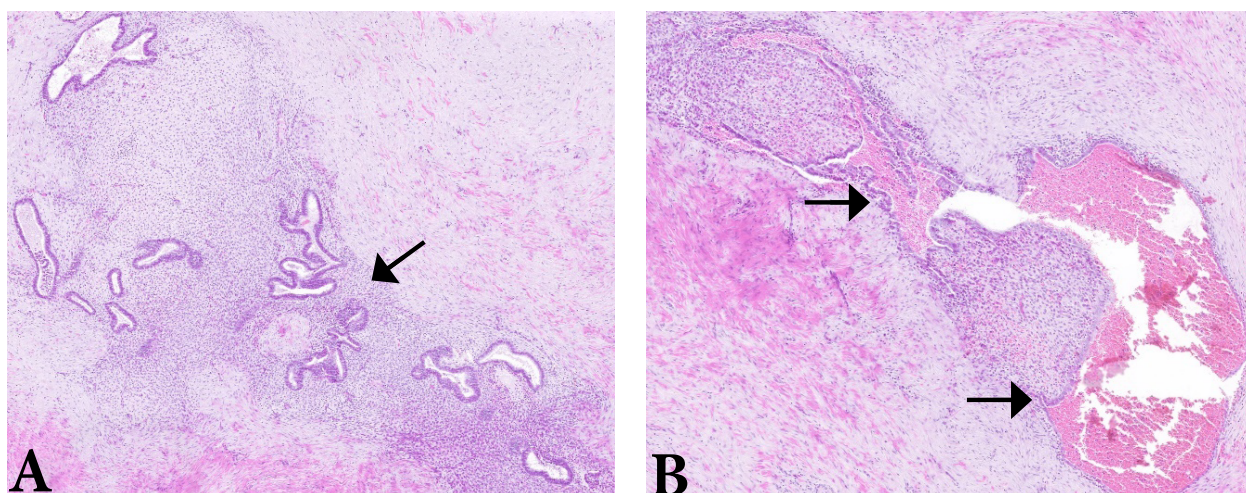


Figura 27. **Focare de endometrioză în granulom de fir pe cicatrice după operație.** A – implanturi endometriozeice cu aspect confluent în aria cicatricilor fibromusculare. B – implant endometriozeic chistic cu structuri pseudopolipoide stromale și hemoragie. Colorație H-E, imagini A, B $\times 200$

În cazurile de endometrioza cicatriciei peretelui abdominal după operație cezariană, principalul element histologic identificat a fost prezența stromei endometriale, care a fost observată în toate cazurile examinate. Stroma endometrială este un component esențial al leziunilor endometriale și joacă un rol important în supraviețuirea și dezvoltarea focarelor ectopice de endometru.

Un alt aspect frecvent întâlnit a fost inflamația cronică, caracterizată prin infiltrate de limfocite, plasmocite și macrofage, celule gigante polinucleate Langhans, granulom de sutură reflectând un răspuns imun activ la țesutul ectopic (Figura 26 A, B).

Depozitele de hemosiderină au fost de asemenea prezente într-un număr semnificativ de cazuri, reprezentând un indicator histologic al sângerărilor recurente din focarele endometrioze (Figura 27 A, B).

Glandele endometriale au fost observate în majoritatea cazurilor, constituind un element fundamental pentru diagnosticul histologic al endometriozei. Aceste glande au prezentat un aspect variabil, uneori dilatate și pline cu secreții, fiind înconjurate de stromă tipică endometrială.

Cel mai rar component histologic identificat în cazurile analizate a fost prezența celulelor gigante polinucleate de tip Langhans, observate doar în 10 cazuri după operație cezariană, 2 cazuri colon și un caz de hernie inghinală. Aceste celule sunt caracteristice unui proces inflamator granulomatos și pot apărea în contextul unei reacții imune susținute, însă prezența lor nu este un element definitoriu pentru endometrioza. Stroma endometrială, inflamația cronică și depozitele de hemosiderină sunt caracteristici comune și constante ale endometriozei extragenitale, în timp ce glandele endometriale rămân un criteriu esențial pentru diagnostic.

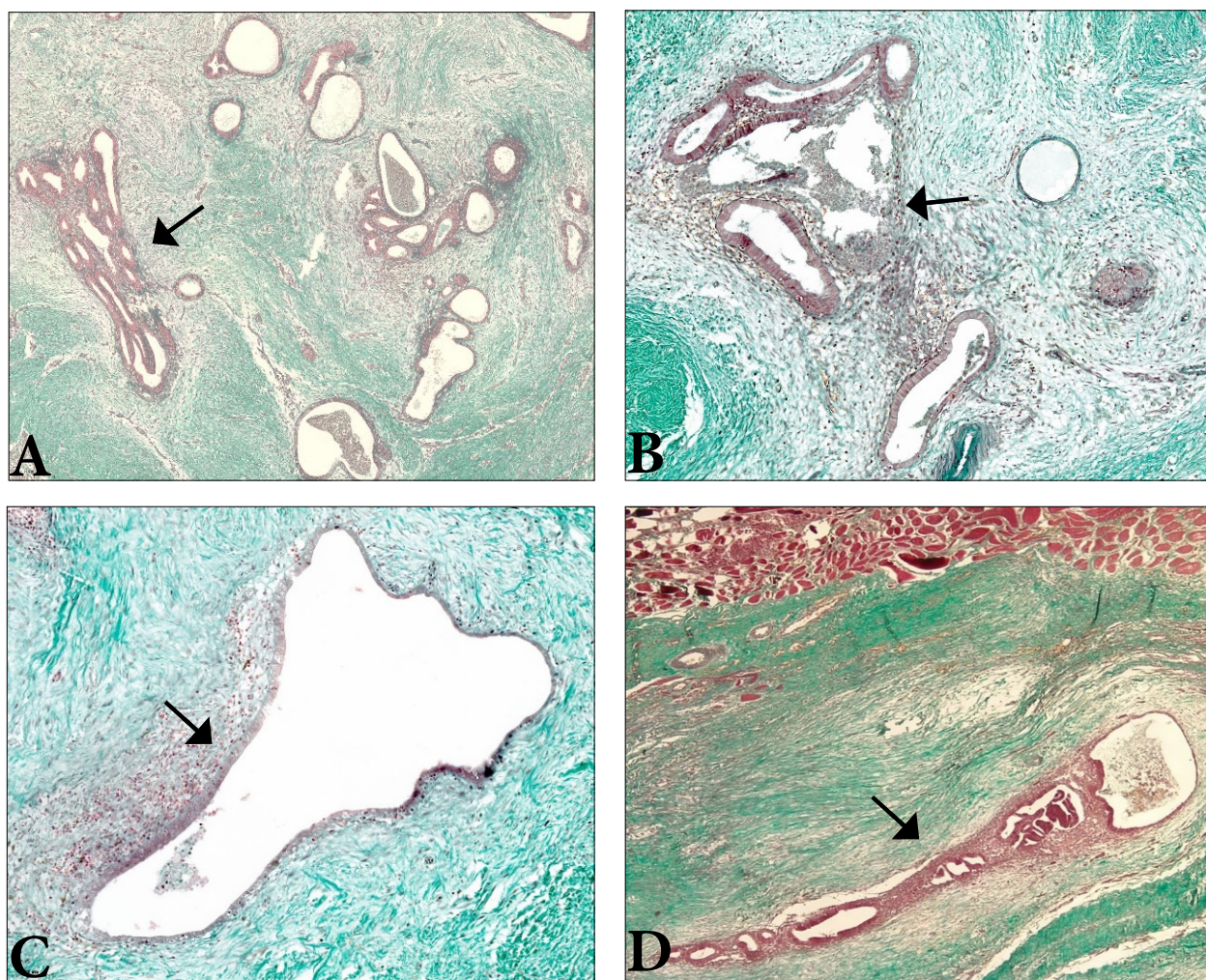


Figura 28. Colorația Trichrom Masson în modificarea GOLDNER – intensitatea componentei de collagen în stroma endometrioică. A – endometrioză forma glandulară cu componenta conjunctivă redusă periglandular. B – focar endometrioic bogat în stroma endometrioică, rețea fibrilar conjunctivă de densitate mică, hemosiderofagie glandulară. C – focar endometrioic cu deformare chistic glandulară, prezența hemosiderofagiei în stroma endometrioică, rețea fibrilar conjunctivă de densitate moderată și aranjament haotic. D – focar endometrioic ratatinat cu abundență marcată fibrilar conjunctiva și activitatea redusă a stromei endometriale. Imaginea A $\times 100$, imaginile B, C, D $\times 200$

Focarele de endometrioză cu diferită localizare la colorația Trichrom Masson modificată după GOLDNER a fost utilă pentru evidențierea relației dintre stromă, componenta glandulară și fibroza care se dezvoltă în aceste leziuni. Focarele de endometrioză cu un grad de fibroză ridicat sugerează o durată îndelungată a bolii care pot forma aderențe între organe și țesuturi.

Glandele endometriale s-au evidențiat bine datorită contrastului cu stroma și au arătat că endometrioza implică o proliferare a țesuturilor endometriale. Stroma a fost în contrast cu țesuturile care o înconjoară datorită structurilor fibroase care o constituie.

Prin urmare, diagnosticul histopatologic este obligator și informativ, dar uneori trebuie confirmat prin teste imunohistochimice.

3.4. Evaluarea imunohistochimică a endometriozei de diferită localizare

În prezent, este bine cunoscut faptul că evaluarea histopatologică nu mai este considerată singura metodă de diagnostic pentru endometrioza extragenitală. Evaluarea inițială, bazată pe criterii morfologice, trebuie obligatoriu complementată cu analiza profilului imunohistochimic.

Studiul imunohistochimic al invazivității în endometrioza extragenitală s-a derulat pe trei direcții majore urmărindu-se:

- Determinarea cazurilor certe de endometrioză extragenitală prin aplicarea markerilor ER, PR și CD10;
- Investigarea potențialului intrinsec de invazivitate locală a celulelor endometrului și a stromei din componența endometriozei prin evaluarea markerilor MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-14 și SDF-1/CXCR4;
- Investigarea gradului de implicare în procesul de tranziție epitelio-mezenchimală (TEM) a factorilor de tranziție mezenchimală, prin studierea imunoexpresiei markerilor E-cadherin/Vimentin, N-cadherină, Twist.

Această investigație imunohistochimică s-a realizat în corelație cu principalele variabile de interes morfo-clinic a pacientelor investigate, respectiv vârsta, topografie lezională.

Expresia imunohistochimică a markerilor pentru estrogeni (ER), progesteron (PR) și CD10. Markerii pentru ER și PR au prezentat o colorație nucleară intensă în celulele epiteliale de la nivelul glandelor endometriale și la nivelul stromei din focarele de endometrioză extragenitală cu diversă localizare, cât și în cazurile cu endometru normal. În cazurile de endometrioză de la nivelul tractului digestiv, receptorii hormonal au fost prezenți într-un număr de 39 cazuri de celule epiteliale glandulare cât și la nivelul stromei, în aproximativ 80-90% de cazuri. În cazurile de endometrioză retroperitoneală, a diafragmului și ombelicală s-a înregistrat o reacție slabă cu un scor Allred 3. Expresia receptorilor pentru ER s-a corelat $r=0,05$ direct proporțional cu expresia receptorilor pentru PR în celulele epiteliale glandulare și stromale care au manifestat un scor Allred 8 atât la nivelul focarelor de endometrioză, cât și în cazurile cu endometru normal.

Confirmarea imunohistochimică a leziunilor de endometrioză a fost efectuată prin utilizarea panelului de anticorpi la estrogen, progesteron și markerului stromal CD10. Am obținut următoarele valori medii: scorul proporțional ER $-3,88 \pm 1,2$; Md $-38,0$, IQR: 32,0-47,0 (de la 1 până la 5), scorul intensității ER $-2,65 \pm 0,6$; Md $-38,0$, IQR: 32,0-47,0 (de la 1 până la 3) și scorul total ER $-6,53 \pm 1,6$; Md $-38,0$, IQR: 32,0-47,0 (de la 3 până la 8), scorul proporțional PR $-3,95 \pm 1,1$;

Md – 38,0, IQR: 32,0-47,0 (de la 1 până la 5), scorul intensității PR – $2,63 \pm 0,6$; Md – 38,0, IQR: 32,0-47,0 (de la 1 până la 3) și scorul total PR – $6,58 \pm 1,3$; Md – 38,0, IQR: 32,0-47,0 (de la 3 până la 8), scorul proporțional CD10 – $3,88 \pm 1,1$; Md – 38,0, IQR: 32,0-47,0 (de la 1 până la 5), scorul intensității CD10 – $2,56 \pm 0,6$; Md – 38,0, IQR: 32,0-47,0 (de la 1 până la 3) și scorul total CD10 – $6,44 \pm 1,5$; Md – 38,0, IQR: 32,0-47,0 (de la 2 până la 8) (Figura 29).

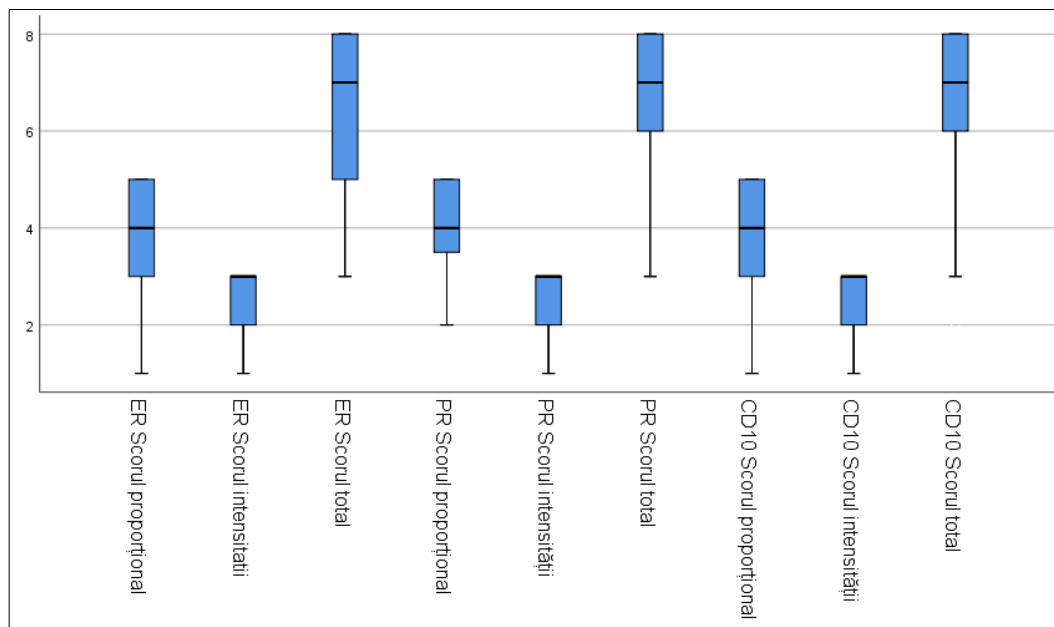


Figura 29. Valorile medii a anticorpilor ER, PR și a markerului stromal CD10 la pacientele cu endometrioză extragenitală. Toți acești markeri au indicat un scor total al reacțiilor de 6,50

Studiul imunohistochimic a constatat că la nivelul celulelor glandulare și la nivelul stromei sunt prezenți receptori ER și PR, iar reacția pozitivă la imunomarcaj demonstrează suplimentar originea endometrială.

Celule endometriale au prezentat o colorație nucleară intensă în celulele endometriale și de la nivelul stromei din focarele de endometrioză extragenitală cu diversă localizare (Figurile 30 și 31). Analiza de corelație între expresia ER de la nivelul situsurilor cu endometrioză extragenitală precum și la nivelul endometrului normal împreună cu caracteristicile clinico-patologice nu a relevat diferențe semnificative statistice ($p=0,003$).

Markerul PR a prezentat o colorație nucleară intensă atât la nivelul celulelor endometriale cât și în cazurile cu endometrul normal. Expresia PR pozitivă și caracteristicile clinico-patologice nu au înregistrat diferențe semnificative statistice în raport cu localizarea endometriozei. Endometrioza peretelui abdominal anterior, scorul Allred PR a avut în mai mult de o treime din cazuri (36,36%) valoarea 5, iar în 88,88% cazuri de endometrioza cu alte localizări cum ar fi cea de la nivelul tractului digestiv și vezicii urinare s-a constatat un scor înalt (8).

Analiza statistică dintre celule endometriale cu receptori ER pozitive și proporția de celule endometriale cu receptori PR pozitive nu a evidențiat diferențe semnificative statistice (scorul total – $6,58 \pm 1,3$). Receptorii PR au prezentat imunoreactivitatea cea mai redusă în endometrioza diafragmei.

Imunoexpresia markerilor ER și PR în endometrioză au indicat un imunomarcaj evidențiat (3+) într-un număr mare 40 de cazuri, fiind pozitiv la nivel nuclear atât în glandele endometriale, cât și la nivelul stromei.

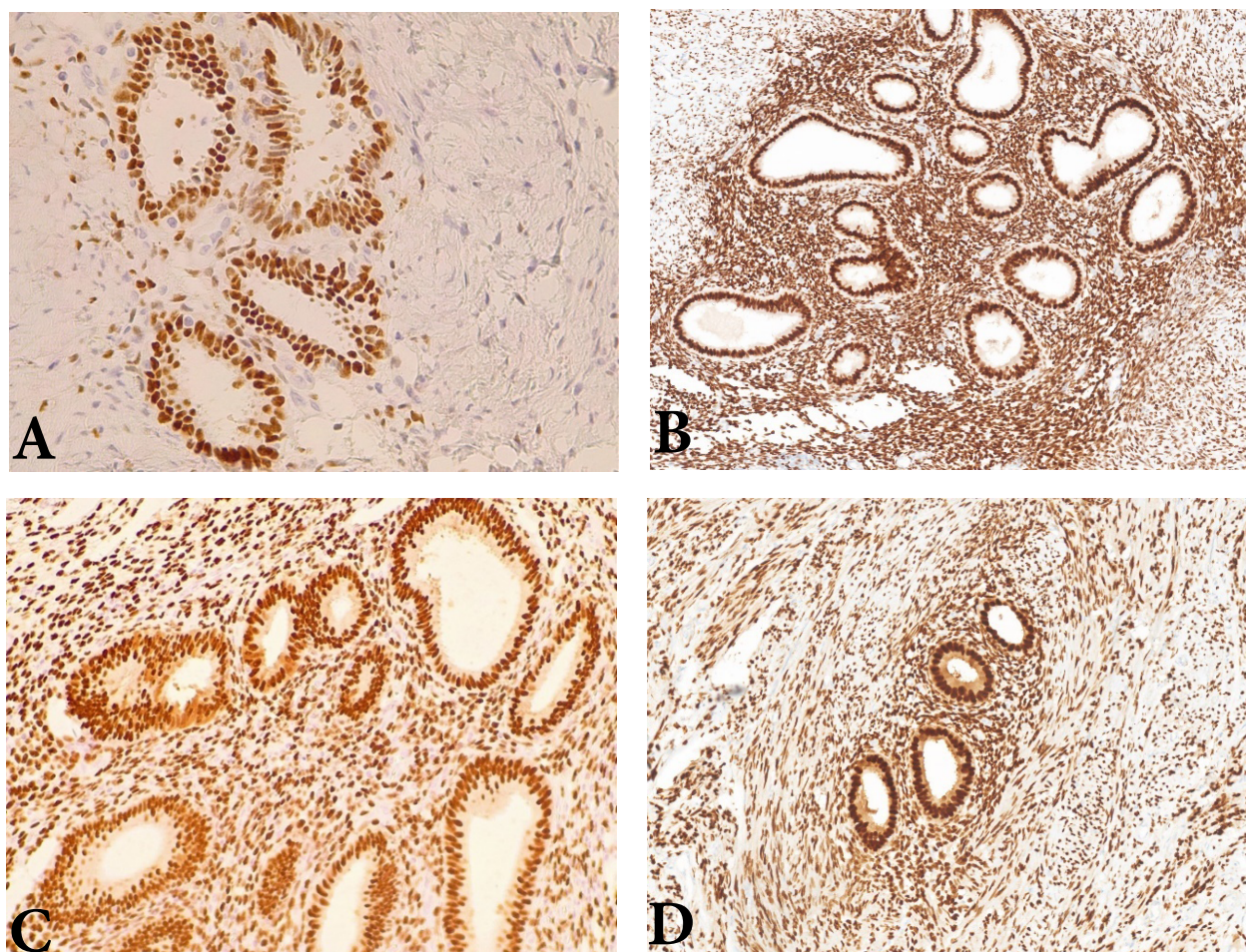


Figura 30. **Expresia markerilor ER și PR în endometrioza extragenitală.** A, C – peretele abdominal anterior după operația cezariană. A – reacție nucleară intens pozitivă (scor 3+) a markerului ER la nivelul glandelor endometriale. C – reacție nucleară intens pozitivă (scor 3+) a markerului PR la nivelul glandelor endometriale și stromei. B, D – focar endometriozic la nivelul colonului. B, D – reacție nucleară intens pozitivă (scor 3+) a markerilor ER și PR la nivelul glandelor endometriale și stromei. Colorație IHC-DAB, imaginile A, B, C, D, $\times 200$

În studiul nostru, scorul ER în endometrioza extragenitală a fost înalt în majoritatea cazurilor (78,94%), cu o exprimare nucleară puternică în celulele endometriale, susținând rolul medierii hormonale în patogeneza endometriozei.

Expresia ridicată a receptorilor estrogenici (ER) în endometrioză și variațiile mari ale acesteia, de tipul $3,88 \pm 1,2$, sugerează o complexitate în modul în care acești receptori sunt exprimați în diferite contexte ale bolii. Una dintre posibilele cauze ale acestei variabilități ar putea fi implicarea unor izoforme ale receptorului estrogenic, care ar putea influența modul în care ER se comportă în celulele afectate de endometrioză.

Raportarea unor nivele ridicate de ER, în paralel cu o exprimare scăzută a ER, ar putea indica o compensare sau o adaptare a organismului la modificările fiziologice ale endometrului eutopic (țesutul sănătos care tapetează uterul), mai ales în contextul modificărilor hormonale asociate cu endometrioza.

Aceste schimbări ar putea fi un mecanism prin care celulele endometriale din focarele ectopice răspund la condițiile hormonale anormale, ce caracterizează această afecțiune.

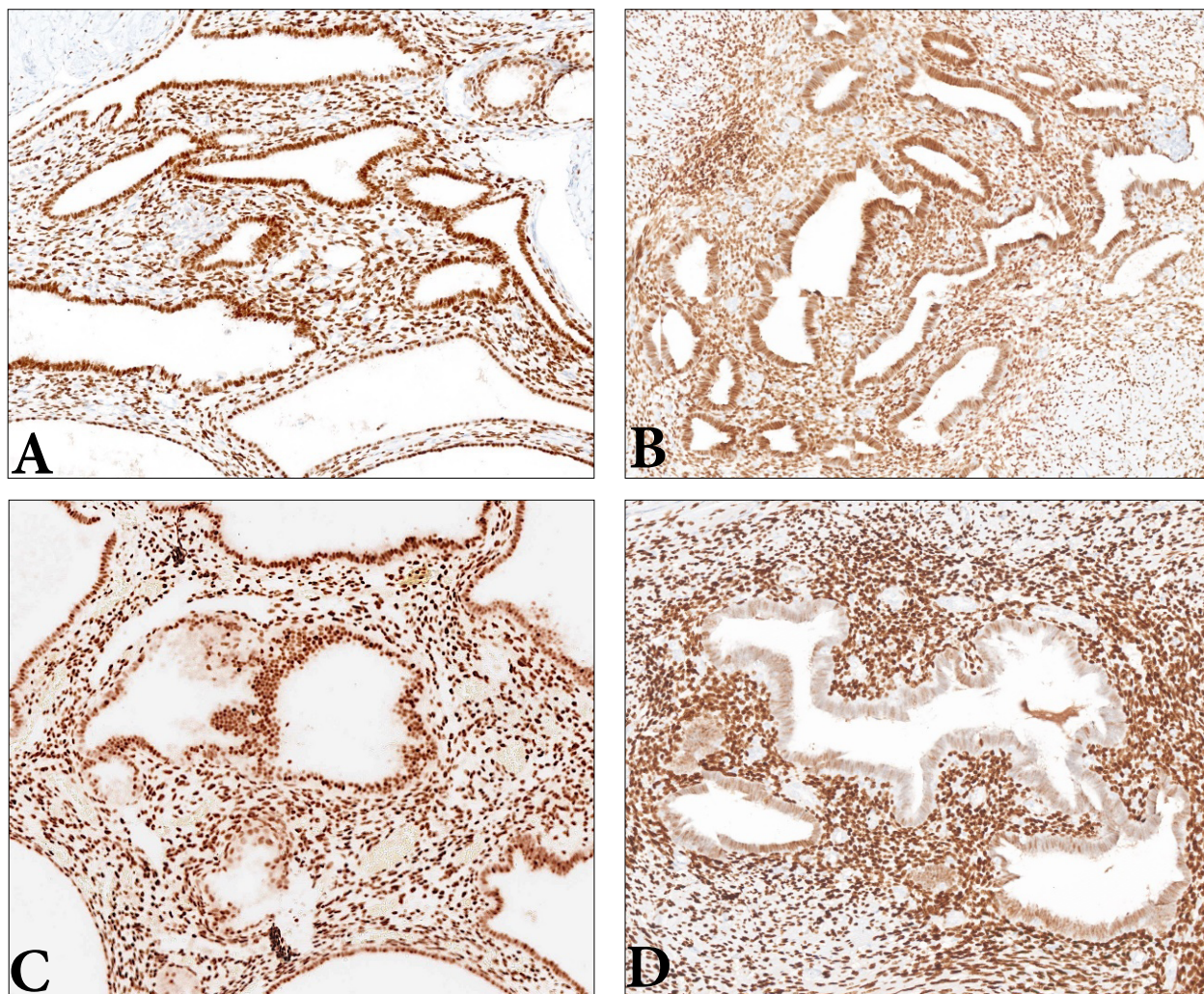


Figura 31. Expresia markerilor ER și PR în endometrioza vezicii urinare imaginile A, B, C și D în hernie inghinală. A, B – reacție nucleară intens pozitivă (scor 3+) a markerului ER la nivelul glandelor endometriale. C, D – reacție nucleară intens pozitivă (scor 3+) a markerului PR la nivelul glandelor endometriale și stromei. Colorație IHC-DAB $\times 200$

Expresia epitelială a receptorilor pentru PR în endometrioză, care nu a fost semnificativ mai scăzută față de cea din stroma tumorală ($p=0,807$), sugerează o componentă relativ uniformă a răspunsului la progesteron în aceste două regiuni, în ciuda caracteristicilor patologice ale bolii. Aceasta ar putea fi interpretată ca un semn al unei sensibilități reduse sau al unei receptivități scăzute la stimularea cu progesteron, atât în țesutul epitelial, cât și în stroma tumorală.

La nivelul endometrului normal și în endometrioză am consemnat reactivitate pentru CD 10, aceasta fiind prezenta citoplasmatic la nivelul celulelor stromale.

Imunoexpresia markerului CD10 a fost intensă în stroma endometrială la nivelul tractului digestiv și vezicii urinare, care a prezentat un scor total IHC de 8 față de cea de la nivelul herniei inghinale, retroperitoneale unde a fost înregistrat un scor mediu 4. Trebuie însă să menționăm că pacientele erau în menopauză.

Markerul CD10 a pus în evidență celule stromale endometriale care au rămas neobservate pe secțiunile hematoxilină-eozină în 3 dintre cazuri.

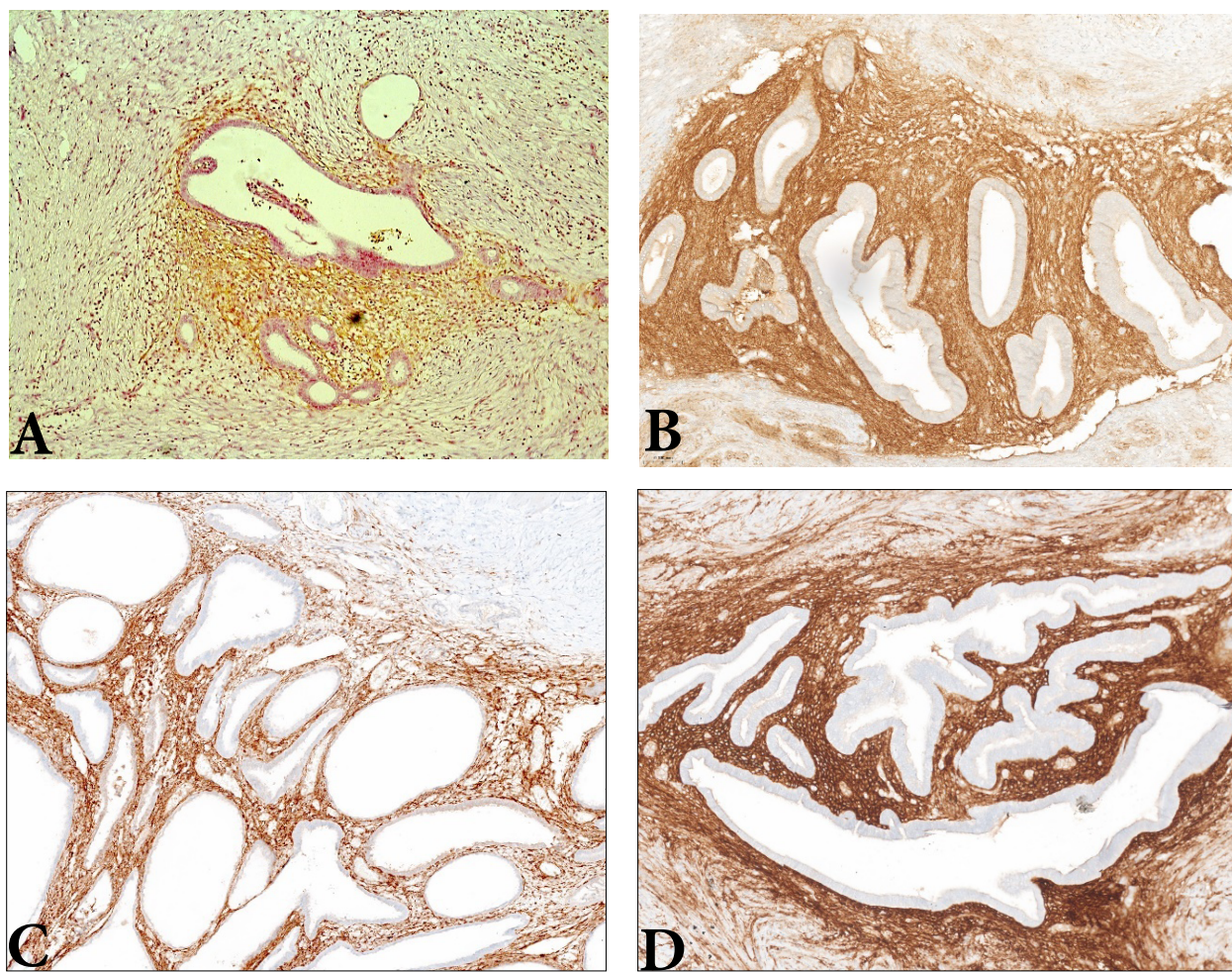


Figura 32. **Expresia markerului CD10 în endometrioza extragenitală.** A - peretele abdominal anterior după operație cezariană. B - focar endometrioic la nivelul colonului. C - endometrioza vezicii urinare. D - endometrioza în hernie inghinală. A, B, C, D - reacție citoplasmatică intens pozitivă (scor 3+) la nivelul stromei focarelor de endometrioză. Colorație IHC-DAB $\times 200$

Colorația a fost citoplasmatică, puternică și difuză. Celulele reactive au format manșete subțiri în jurul glandelor sau au fost aranjate difuz printre macrofage și celulele inflamatorii. Markerul în cauză nu a prezentat reactivitate în glandele endometriale sau în alte țesuturi. În 2 cazuri (1 din diafragm, 1 din retro-peritoneal) nu au fost prezente celule reactive la CD10 (Figura 32).

Aprecierea imunohistochimică a potențialului de invazivitate implicat în modelarea matricei extracelulare. Metaloproteinazele reprezintă o subclasă imensă de proteaze, foarte similare structural, dar variate în ceea ce privește localizarea celulară și tisulară.

În cadrul acestui studiu am analizat imunohistochimic 43 de cazuri cu diagnosticul clinic de endometrioza extragenitală și 6 cazuri de endometru normal, prelevate de la paciente supuse intervențiilor chirurgicale. Pentru toate cazurile am studiat expresia:

- collagenazelor: MMP-1
- gelatinazelor: MMP-2, MMP-9
- membranare: MMP-14.

Expresia imunohistochimic al MMP-1, MMP-2, MMP-9 și MMP-14 a fost una diferită. Markerii MMP-2, MMP-9, MMP-14 au manifestat o expresie variabilă nu doar de la un caz la altul dar și în limitele aceluiași caz. Este important de menționat că celule glandulare din centru

focarelor ectopice au prezentat o reacție de intensitate crescută în comparație cu o expresie slabă în focarul periferic al endometriozei.

Reactivitatea pentru MMP-1 în focarele de endometrioză extragenitală a fost prezentă la nivelul stromei, patternul reacției fiind preponderent membranar.

Imunoreacția pentru MMP-1 a fost identificată în 21 din cazuri cu endometrioză (48,83%), scorul mediu IS înregistrat fiind de $0,58 \pm 0,5$ și doar în 1 din cazuri cu endometru normal. Colorarea pentru MMP-1 a fost prezentă la nivelul stromei cu intensitate predominant slabă.

Analiza intensității MMP-1 în raport cu nivelul scorului histopatologic total a indicat diferențe semnificative ($p=0,003$), intensitatea crescută a marcajelor fiind asociată cu (ST) IHC scăzut (Figura 33).

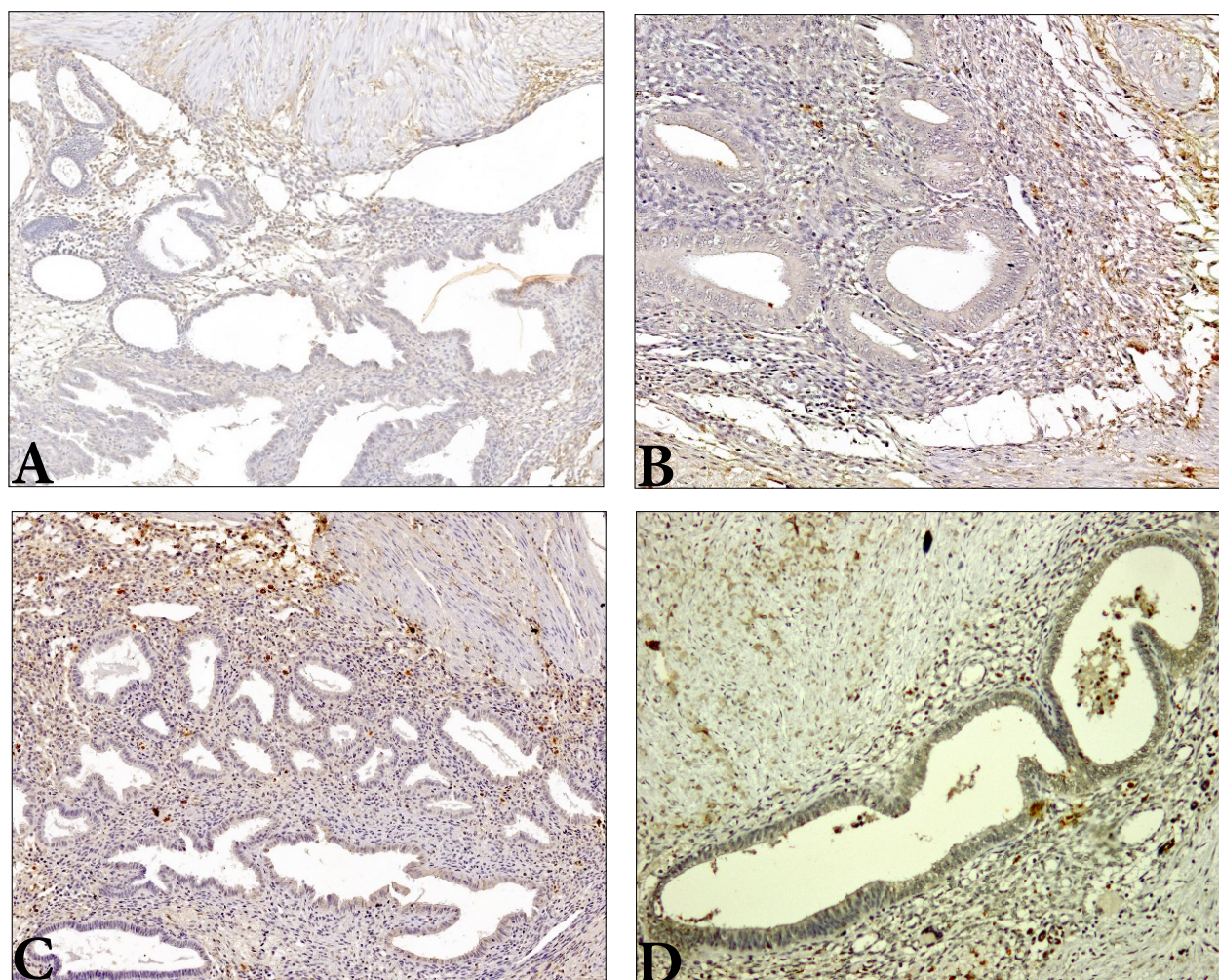


Figura 33. Expresia markerului MMP-1 în endometrioza extragenitală. A – endometrioza la nivelul colonului. Reacție slab pozitivă (scor 1+) la nivelul stromei. B – endometrioza la nivelul rectului. Reacție slab pozitivă (scor 1+) la nivelul stromei. C – endometrioza intestinului. D – endometrioza granulomului de sutură. Reacție moderat pozitivă (scor 2+) la nivelul stromei. Col. IHC-DAB, $\times 200$

La nivelul focarelor de endometrioză reactivitatea pentru MMP-2 a fost prezentă atât la nivelul stromei, cât și a glandelor, patternul reacției fiind preponderent membranar. Reactivitatea citoplasmatică pentru MMP-2 consemnată și la nivelul celulelor endoteliale a vaselor de sânge, la nivelul fibrelor musculare striate, fibroblaștilor stromali și macrofagelor (Figura 34).

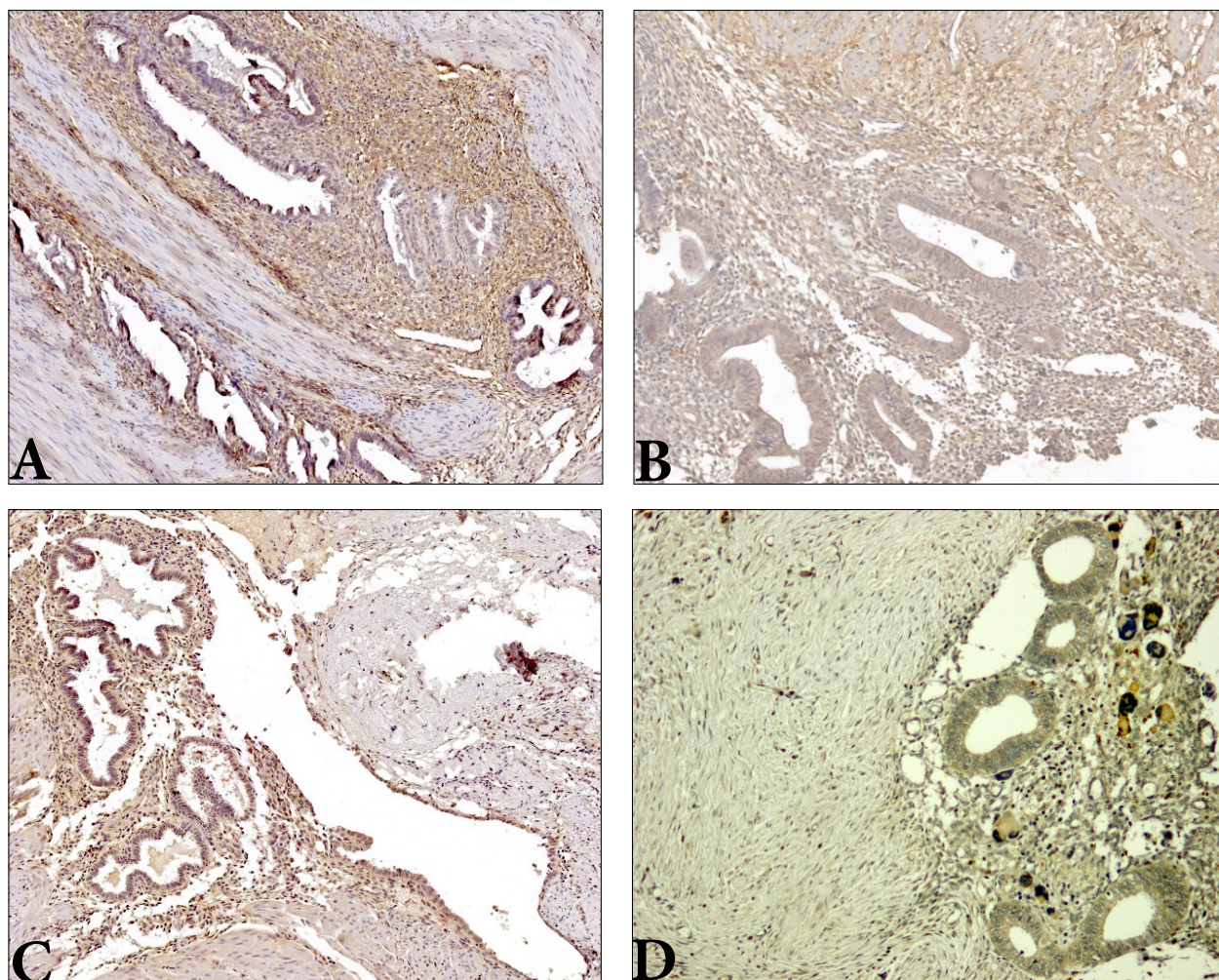


Figura 34. **Expresia markerului MMP-2 în endometrioza extragenitală.** A – endometrioza la nivelul colonului. Reacție pozitivă la nivelul stromei endometriale (scor 2+). B – endometrioza la nivelul rectului. Reacție slab pozitivă (scor 1+) la nivelul stromei endometriale. C – endometrioza intestinului. Reacție intens pozitivă (scor 3+) la nivelul stromei endometriale. D – endometrioza granulomului de sutură. Reacție slab pozitivă (scor 1+) pentru MMP-2 la nivelul stromei endometriale. Colorație IHC-DAB, $\times 200$

Imunoreacția pentru MMP-2 a fost identificată în 31 din cazuri cu endometrioză (72,09%), scorul mediu IS înregistrat fiind de $0,97 \pm 0,8$ și în toate cazurile de endometru normal. Colorarea pentru MMP-2 a fost determinată la nivelul glandelor și stromei cu intensitate predominant moderată. Analiza intensității MMP-2 în raport cu nivelul scorului histopatologic total a indicat diferențe semnificative ($p=0,002$), intensitatea crescută a marcajelor fiind asociată cu (ST) IHC scăzut.

La nivelul focarelor endometriozice reactivitatea a fost prezentă la nivelul stromei și glandelor, pattern reacției a fost membranar și citoplasmatic (Figura 35). Ultimul, cel citoplasmatic a fost mai evident la nivelul glandelor endometriale.

În plus, reactivitatea pentru MMP-9 a fost pusă suplimentar în evidență și la nivelul celulelor endoteliale ale vaselor de sânge, fibroblaștilor și celulelor inflamatorii. Imunoreacția pentru MMP-9 a fost identificată în 37 cazuri de endometrioză (92,5%) și în toate cazurile de control, scorul mediu IS înregistrat fiind de $2,21 \pm 0,7$ din totalul cazurilor examinate.

Imunoreacția pentru MMP-14 a fost identificată în 33 de cazuri de endometrioză (82,5%) și absentă în 2 cazurile de endometru neafectat. Colorarea pentru MMP-14 a fost prezentă doar la

nivelul glandelor endometriale cu intensitate predominant moderată (Figura 36).

Analiza intensității MMP-14 în raport cu nivelul scorului total IHC a indicat diferențe semnificative ($p=0,005$), intensitatea slabă sau moderată a marcajelor fiind asociată cu (ST) IHC scăzut.

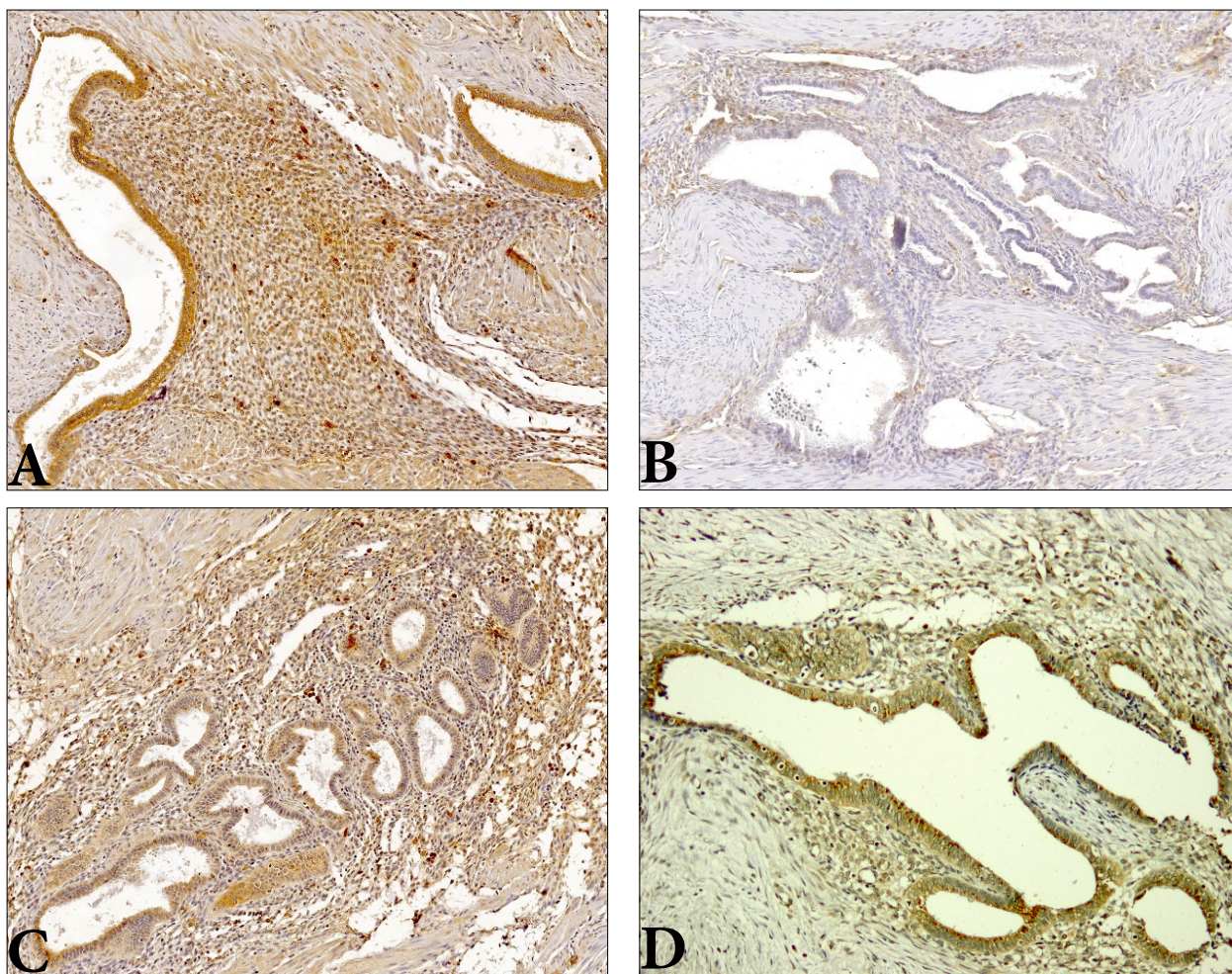


Figura 35. Expresia markerului MMP-9 în endometrioza extragenitală. A – endometrioză la nivelul rectului. Reacție intens pozitivă (scor 3+) pentru MMP-9 la nivelul stromei și glandelor endometriale. B – endometrioza la nivelul colonului. Reacție de intensitate scăzută (scor 1+) la nivelul stromei. C – endometrioza intestinului. Reacție intens pozitivă (scor 3+) la nivelul stromei și glandelor endometriale. D – endometrioza granulomului de sutură. Reacție de intensitate moderată (scor 2+) la nivelul stromei și glandelor endometriale. Colorație IHC-DAB, $\times 200$

Expresia MMP-2 și MMP-14 a fost semnificativă (2+) în celulele glandulare din leziunile endometriale, în timp ce MMP-9 a fost evidentă (2+) atât în celulele stromale, cât și în cele glandulare. Expresia MMP-1 a fost absentă în cazurile de endometrioză a peretelui abdominal și în țesutul normal. Endometrul neafectat a prezentat reactivitate ridicată pentru MMP-14 și MMP-9 și afinitate scăzută pentru MMP-2.

Reactivitatea MMP-2, MMP-9 și MMP-14 în leziunile endometrioze a fost mai mare decât în endometrul eutopic. Au fost efectuate colorații imunohistochimice pentru MMP-2 și MMP-9 în endometrioză, evaluând gradul de fibroză și infiltratul limfocitar. Colorarea nucleară a MMP-2 în glande, colorarea membranară și citoplasmatică a MMP-9 în stromă au fost considerate pozitive.

Colorarea focarelor intestinale a fost difuză și intensitatea a fost intens pozitivă (3+). În cazurile de endometrioză a peretelui abdominal intensitatea a fost moderată (2+), în timp ce colorația

endometriozei eutopice a fost difuză și intensitatea a fost slabă spre moderată (1-2+) în toate cazurile. MMP-14 a fost pozitiv, iar intensitatea a fost moderată în ambele cazuri. Expresia MMP-1 pe țesuturile examinate a fost absentă în endometrioză și în cazurile de țesut eutopic.

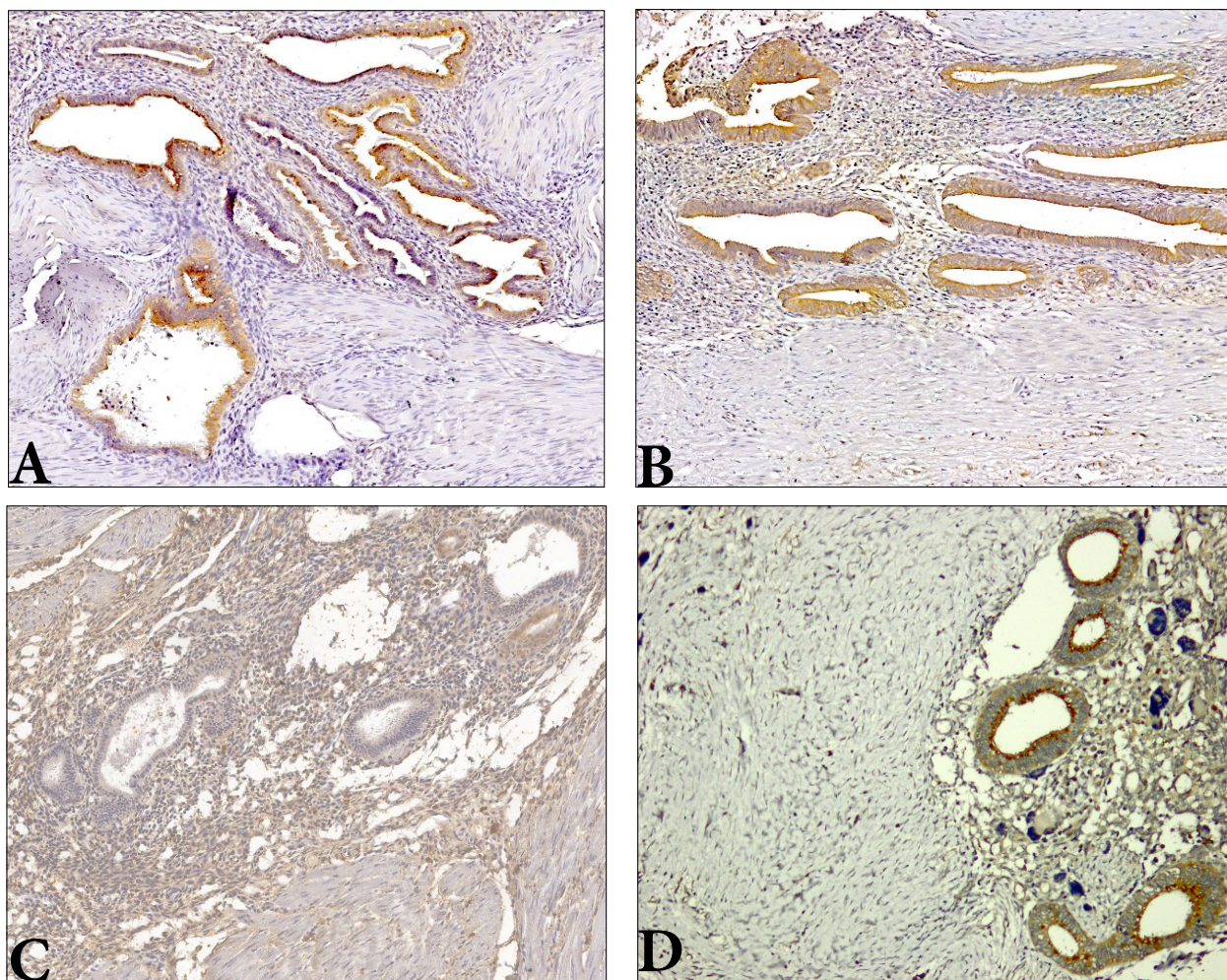


Figura 36. **Expresia markerului MMP-14 în endometrioza extragenitală.** A – endometrioza la nivelul colonului. Reacție moderată (scor 2+) la nivelul glandelor endometriale. B – endometrioza la nivelul rectului. Reacție moderată (scor 2+) la nivelul glandelor endometriale. C – endometrioza intestinului. Reacție moderată (scor 2+) la nivelul stromei endometriale. D – endometrioza granulomului de sutură. Reacție moderată (scor 2+) la nivelul glandelor endometriale. Colorație IHC-DAB, $\times 200$

Analiza imunohistochimică a demonstrat o creștere semnificativă a expresiilor MMP-9 și MMP-14 în endometrioză și în endometru. Expresia MMP-9 și MMP-14 a fost mai intensă la interfața leziunii endometrioze de la nivelul peritoneului. Creșterea activității MMP-9 și MMP-14 a fost, de asemenea, observată în stroma endometrului ectopic delimitat de țesutul adiacent leziunii endometrioze. Activitatea sporită a MMP-9 în stroma endometrului ectopic delimitat de stroma subiacentă a fost însoțită de formarea infiltratelor de macrofage și limfocite.

Astfel, rezultatele cercetărilor obținute sugerează că creșterea activității MMP-9 în leziunile endometriale de la hotarul cu stroma subiacentă promovează invazivitatea endometrului ectopic prin remodelarea stromei subiacente și infiltrarea celulelor endometriale în peritoneu. Activitatea crescută a MMP-2 a fost observată și la limita stromei subiacente a endometrului ectopic. A fost constatat că expresia intensificată a MMP-9 în endometrul normal predomină în membranele

exterioare ale celulelor endometriale, în timp ce expresia MMP-14 a fost determinată în interior. Astfel, rezultatele obținute indică creșterea activității MMP-9 și MMP-14 în locurile de leziune endometrioică.

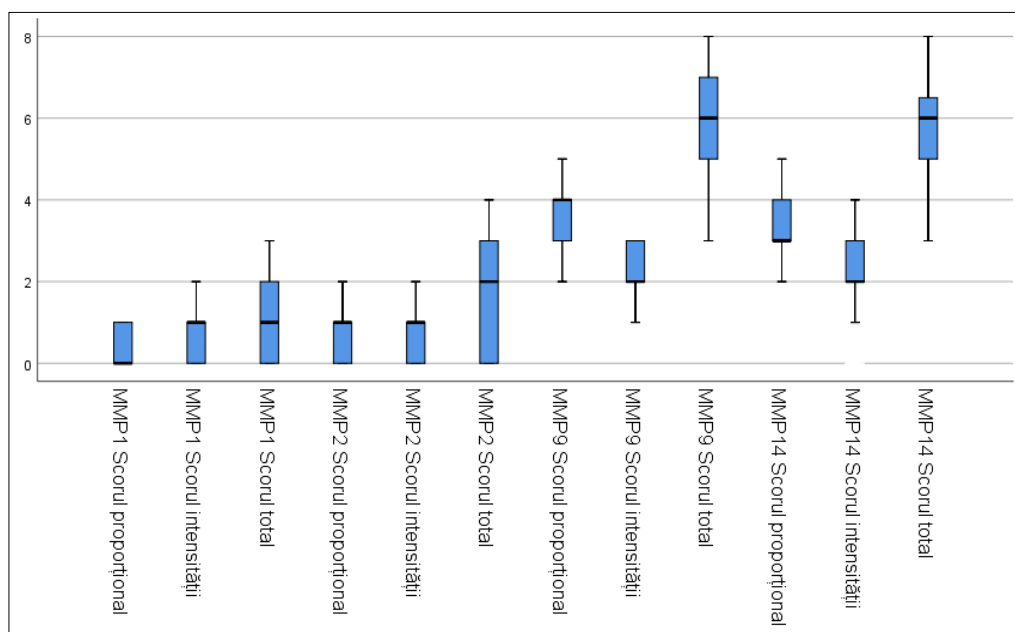


Figura 37. Valorile medii ale expresiei markerilor implicați în remodelarea matricei extracelulare la pacientele cu endometrioză extragenitală

Aprecierea imunohistochimică a potențialului de invazivitate și metastazare a leziunilor de endometrioză extragenitală a fost efectuată prin investigarea markerilor implicați în remodelarea matricei extracelulare (MMP-1, MMP-2, MMP-9 și MMP-14) și a expresiei SDF-1 și CXCR-4. Au fost determinate următoarele valori medii: scorul proporțional MMP-1 – $0,58 \pm 0,5$; Md – 0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 1), scorul intensității MMP-1 – $0,70 \pm 0,7$; Md – 1,0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 2) și scorul total MMP-1 – $0,98 \pm 0,9$; Md – 1,0, IQR: 0-2,0 (de la 0 până la 3), scorul proporțional MMP-2 – $0,85 \pm 0,7$; Md – 1,0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 2), scorul intensității MMP-2 – $0,97 \pm 0,8$; Md – 1,0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 2) și scorul total MMP-2 – $1,42 \pm 1,4$; Md – 2,0, IQR: 0-3,0 (de la 0 până la 4), scorul proporțional MMP-9 – $3,63 \pm 0,8$; Md – 4,0, IQR: 3,0-4,0 (de la 2 până la 5), scorul intensității MMP-9 – $2,21 \pm 0,7$; Md – 2,0, IQR: 2,0-3,0 (de la 1 până la 3) și scorul total MMP-9 – $5,84 \pm 1,2$; Md – 6,0, IQR: 5,0-7,0 (de la 3 până la 8), scorul proporțional MMP-14 – $3,49 \pm 0,8$; Md – 3,0, IQR: 3,0-4,0 (de la 2 până la 5), scorul intensității MMP-14 – $2,19 \pm 0,8$; Md – 2,0, IQR: 2,0-3,0 (de la 0 până la 4) și scorul total MMP-14 – $5,67 \pm 1,2$; Md – 6,0, IQR: 5,0-7,0 (de la 3 până la 8) (Tabelul 5, Figura 37).

Imunoreacția pentru MMP-1 a fost slab pozitivă (1+) în toate cazurile de endometrul normal. Am constatat că intensitatea crescută a reacției pentru MMP-1 a fost prezentă doar la nivelul elementelor stromale. Analiza intensității MMP-1 în raport cu scorul total imunohistochimic a indicat diferențe semnificative ($p=0,006$). Cu toate acestea am constatat o asociere a intensității crescute a marcajelor cu scorul total IHC scăzut (Figura 38 A).

Expresia MMP-2, MMP-9, MMP-14 a fost identificată în toate cazurile investigate atât în endometrioză, cât și în endometrul normal. Colorarea pentru MMP-2 a avut intensitate predominant scăzută în celulele stromale la nivel citoplasmatic din leziunile endometrioice și în endometrul eutopic.

Tabelul 5. Valorile medii ale MMP la pacientele din lotul de studiu

MMP	Scorul	$\bar{X} \pm DS$	Md	IQR
MMP-1	proporțional	0,58±0,5	0	0-1,0
	intensității	0,70±0,7	1,0	0-1,0
	total	0,98±0,9	1,0	0-2,0
MMP-2	proporțional	0,85±0,7	1,0	0-1,0
	intensității	0,97±0,8	1,0	0-1,0
	total	1,42±1,4	2,0	0-3,0
MMP-9	proporțional	3,63±0,8	4,0	3,0-4,0
	intensității	2,21±0,7	2,0	2,0-3,0
	total	5,84±1,2	6,0	5,0-7,0
MMP-14	proporțional	3,49±0,8	3,0	3,0-4,0
	intensității	2,19±0,8	2,0	2,0-3,0
	total	5,67±1,2	6,0	5,0-7,0

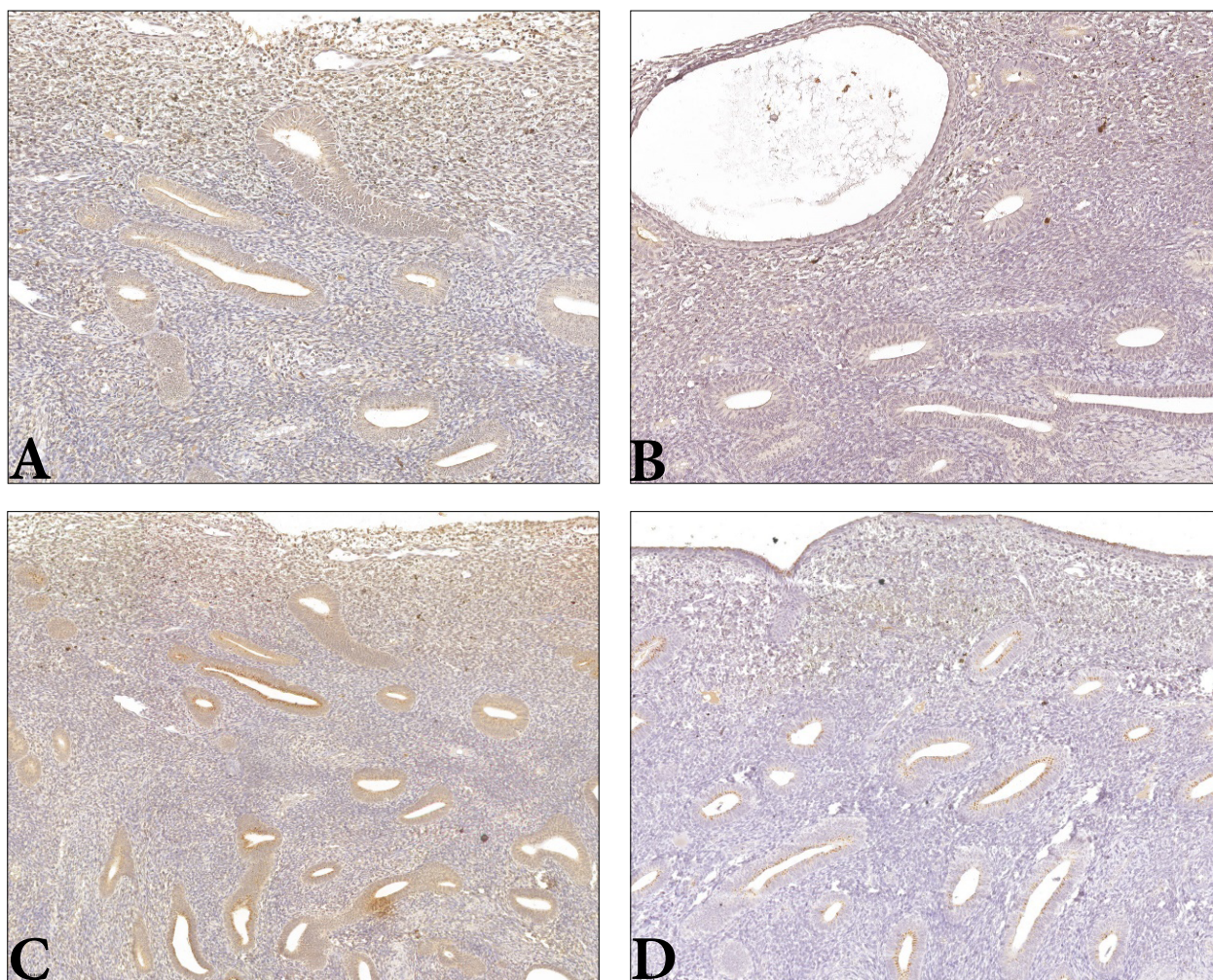


Figura 38. Expresia markerilor MMP-1, MMP-2, MMP-9 și MMP-14 la nivelul endometrului normal. A – reacție slab pozitivă (scor 1+) pentru MMP-1 la nivelul stromei. B – reacție negativă (scor 0) pentru MMP-2 la nivelul stromei endometriale. C – reacție de intensitate moderată (scor 2+) pentru MMP-9 la nivelul stromei și glandelor endometriale. D – markerul MMP-14 a manifestat o reacție slab pozitivă (scor 1+) la nivelul glandelor endometriale. Colorație IHC-DAB, ×200

Am constatat intensitate crescută a reacției pentru MMP-9 la nivel citoplasmatic stromal în endometrioză, pe când în endometrul normal aceasta a fost absentă.

Intensitatea imunoexpresiei MMP-14 a fost crescută citoplasmatic la nivelul stromei în endometrioză și moderată în endometrul normal. Expresia MMP-1 a fost absentă atât în speciemenle de endometrioză extragenitală și slab pozitivă (1+) în endometrul normal (Figura 38 B,C,D).

Este important de menționat **rolul axului SDF-1/CXCR-4**, având în vedere implicarea sa clară în procesele de invazie și metastazare a multor neoplasme maligne umane.

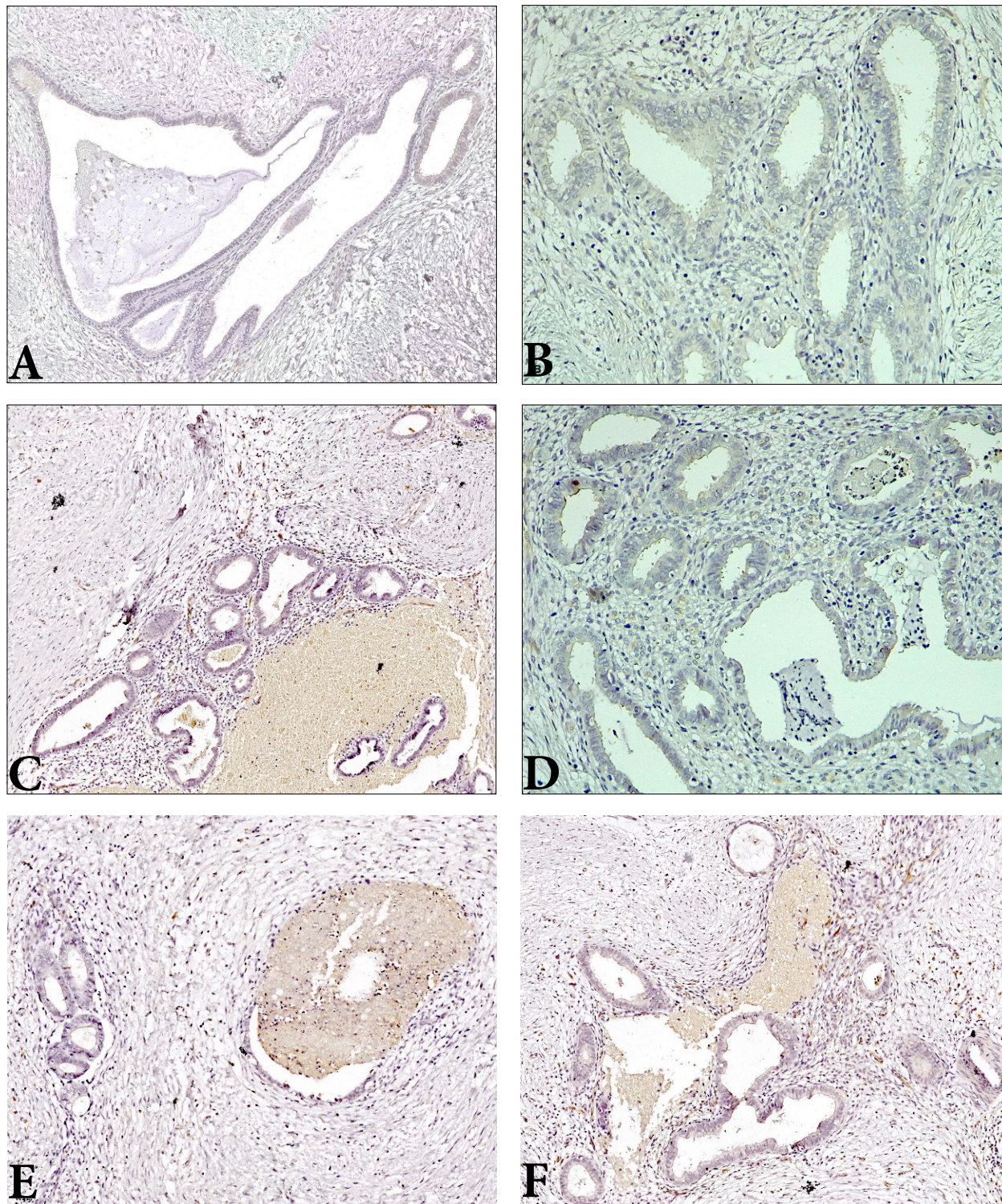


Figura 39. **Expresia receptorului CXCR-4 în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal.** A – cicatrice după operația cezariană. B – endometrul normal. Expresie negativă (scor 0). C – endometrioza colonică. D – endometrioza la nivelul rectului. E – endometrioza în hernia inghinală. F – endometrioza în granulomul de sutură. C, D, E - reacție slab pozitivă (scor 1+). Colorație IHC-DAB, ×200

La nivelul focarelor de endometrioză cât și în endometrul normal reactivitatea pentru CXCR-4 a fost absentă la nivelul glandelor și scăzută la nivelul celulelor inflamatorii din stroma endometriozei. În cazurile de endometrioză de la nivelul colonului, rectului, hernie inghinală, peretelui abdominal anterior a fost consemnată o reactivitate slabă la nivelul infiltratelor inflamatorii.

La nivelul focarelor cu endometrioză, la nivelul stromei am înregistrat reactivitatea pentru CXCR-4 în toate aceste cazuri investigate ceea ce constituie (27,90%), dar scorul intensității IS a fost scăzut (1+), valoarea medie IS a fost de 1 (Figura 39).

Reactivitatea pentru CXCR-4 a fost mai pronunțată în cazurile cu inflamație cronică, fiind prezentă la acest nivel, în timp ce în celelalte cazuri de endometrioză, reacția a fost absentă.

Reactivitatea pentru SDF-1 au fost prezentă în celulele stromale din leziunile de endometrioză cu pattern de imunocolorare citoplasmatic și mai rar membranar.

La nivelul endometrului normal reacția a fost absentă. În 40 de cazuri am înregistrat o reactivitate pentru SDF-1 ceea ce constituie (93,02%), dar scorurile intensității IS au variat între 1 și 3, iar valoarea medie IS a fost de $1,37 \pm 0,6$. Expresia markerului SDF-1 în focarele de endometrioză au fost semnificativ mai mari decât în țesuturile endometriale normale ($p=0,005$), iar diferențele au fost semnificative statistic ($p=0,021$) (Figura 41).

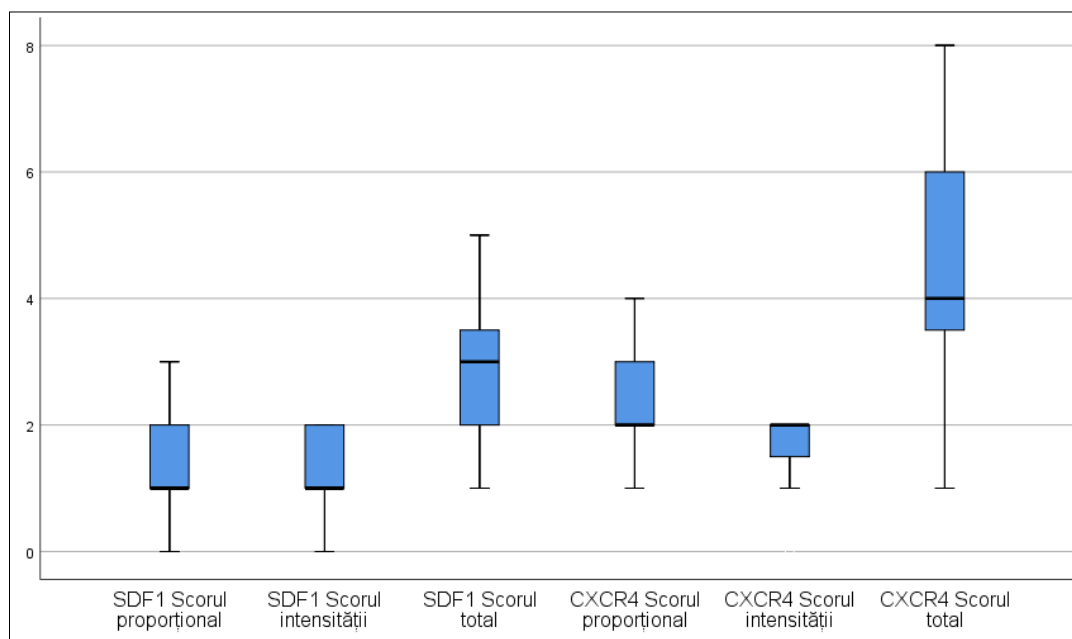


Figura 40. Valorile medii ale scorurilor expresiei SDF-1 și CXCR-4 la pacien-tele cu endometrioză extragenitală

Valoarea medie a scorului proporțional SDF-1 a constituit $1,56 \pm 0,9$; Md – 1,0, IQR: 1,0-2,0 (de la 0 până la 3), scorul intensității SDF-1 – $1,37 \pm 0,6$; Md – 1,0, IQR: 1,0-2,0 (de la 0 până la 2) și scorului total SDF-1 – $2,93 \pm 1,0$; Md – 3,0, IQR: 2,0-4,0 (de la 1 până la 5), scorului proporțional CXCR-4 – $2,58 \pm 1,1$; Md – 2,0, IQR: 2,0-3,0 (de la 1 până la 5), scorului intensității CXCR-4 – $1,95 \pm 0,8$; Md – 2,0, IQR: 1,0-2,0 (de la 0 până la 3) și scorului total CXCR-4 – $4,56 \pm 1,6$; Md – 4,0, IQR: 3,0-6,0 (de la 1 până la 8) (Figura 40).

Astfel, pe de o parte putem confirma mecanismul de implantare în locurile ectopice a celulelor endometriale pentru niveluri ridicate ale expresiei SDF-1 în aceste țesuturi, iar pe de altă parte

putem susține potențialul invaziv scăzut al leziunilor de endometrioză din regiunea retroperitoneală și vezica urinara.

Ambii markeri au fost mult mai intens exprimați în leziunile de endometrioză extragenitală ce prezintă un răspuns inflamator cronic.

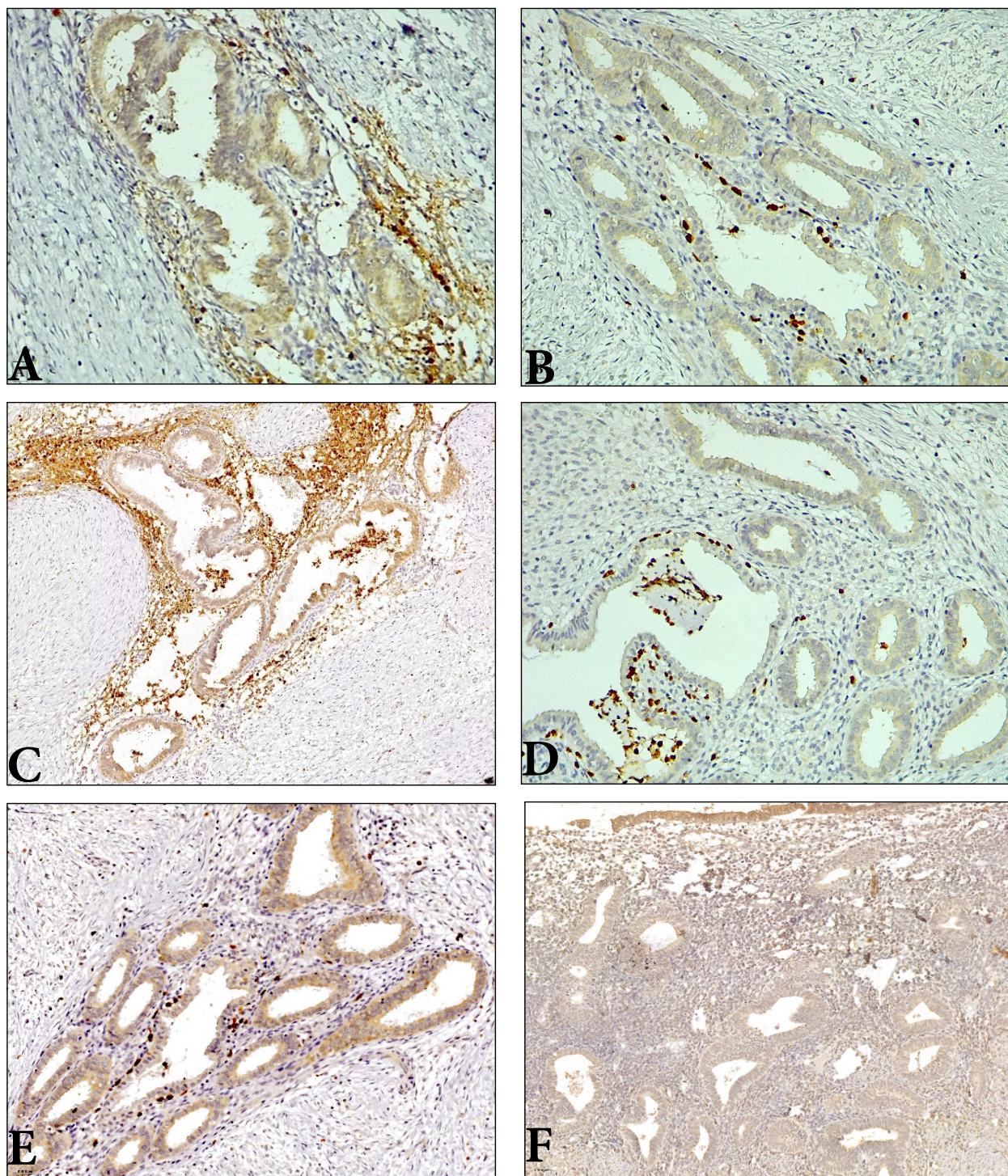


Figura 41. **Expresia factorului SDF-1 derivat din celule stromale în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal.** A – endometrioza granulumului de sutură. Reacție intens pozitivă (scor 3+) la nivelul stromei și celulelor endometriale. B – endometrioza cicatricii post-cezariene. Reacție slab pozitivă (scor 1+) la nivelul stromei. C – endometrioza colonică. Reacție intens pozitivă (scor 3+) la nivelul stromei și glandelor. D – endometrioza la nivelul rectului. Reacție slab pozitivă (scor 1+) la nivelul stromei. E – endometrioza herniei inghinale. Reacție de intensitate înaltă (scor 3+) la nivelul stromei și glandelor. F – endometrul normal.

Expresie slab pozitivă (scor 1+). Colorație IHC-DAB, ×200

Factorul SDF-1 și receptorul său CXCR-4 au un rol major în patogeneza endometriozei cu un potențial moderat în procesul de invazivitate locală prin promovarea proliferării celulelor stromale endometriale.

Evaluarea imunohistochimică a markerilor specifici tranziției epitelio-mezenchimale (panelul E-cadherina/Vimentina, N-cadherina, TWIST). La nivelul focarelor de endometrioză, reactivitatea pentru E-cadherină/Vimentină a fost heterogenă, cu pattern atât citoplasmatic, cât și membranar. Per total, reactivitatea ($IS = 6,44 \pm 0,9$) a fost ceva mai mică. Diferențe de reactivitate au fost observate și în funcție de localizarea procesului. Endometrioza peretelui abdominal anterior a prezentat maximum de reactivitate ($IS = 9 \pm 1,6$), pattern-ul reacțiilor fiind atât membranar, cât și citoplasmatic. E-cadherina a prezentat o colorație membranară la nivelul celulelor epiteliale pe când Vimentina citoplasmatică. Intensitatea colorației a fost moderată în 58,14% ce constituie 25 cazuri și puternică în 18 cazuri 41,86%. Procentul celulelor pozitive a fost $\geq 50\%$ în majoritatea cazurilor 34 ce constituie (79,06%). În lotul investigat, toate cazurile au prezentat imunoexpresie pozitivă pentru E-cadherină/Vimentină, cu valori ale scorului cuprinse între 6 și 9.

Aprecierea imunohistochimică concomitentă a markerilor specifici procesului de tranziție epitelio-mezenchimală (E-cadherină/Vimentină, N-cadherină, TWIST) la nivelul leziunilor de endometrioză extragenitală a constatat următoarele valori medii.

Scorul proporțional E-cadherină/Vimentină a alcătuit $3,95 \pm 0,8$; Md – 4,0, IQR: 3,0-5,0 (de la 3 până la 5), scorul intensității E-cadherină/Vimentină – $2,49 \pm 0,6$; Md – 3,0, IQR: 2,0-3,0 (de la 1 până la 3) și scorul total E-cadherină/Vimentină – $6,44 \pm 0,9$; Md – 6,0, IQR: 6,0-7,0 (de la 5 până la 8). Scorul proporțional N-cadherină a constituit $0,65 \pm 0,5$; Md – 1,0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 2), scorul intensității N-cadherină – $0,73 \pm 0,5$; Md – 0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 1) și scorul total N-cadherină – $0,98 \pm 0,7$; Md – 1,0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 2).

Scorul proporțional TWIST a reprezentat $0,46 \pm 0,4$; Md – 0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 1), scorul intensității TWIST – $0,60 \pm 0,5$; Md – 0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 1) și scorul total TWIST – $0,86 \pm 0,7$; Md – 0, IQR: 0-1,0 (de la 0 până la 2) (Figura 42).

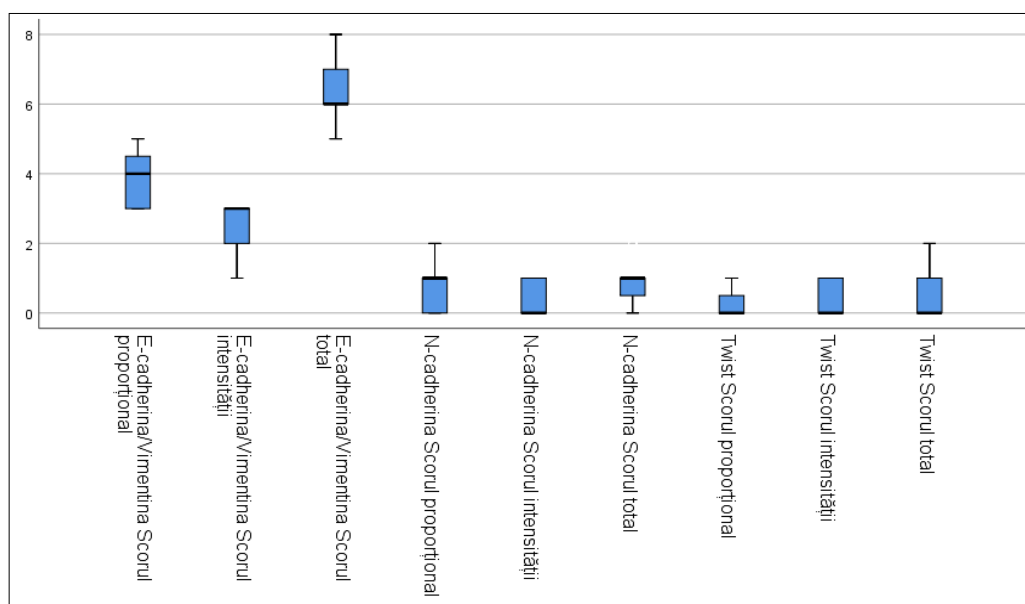


Figura 42. Valorile medii ale scorurilor markerilor specifici procesului de tranziție epitelio-mezenchimală la pacientele cu endometrioză extragenitală.

E-cadherina a prezentat o colorare membranară de intensitate înaltă la nivelul celulelor epiteliale glandulare (Figurile 43-44) atât în endometrioza extragenitală, cât și în endometrul normal. În cazurile cu endometrul normal, toate cazurile au avut valori de scor cuprinse între 2 și 6, expresia Vimentinei fiind considerată negativă. Intensitatea colorației a fost slabă în 30 (69,76%) din cazuri și moderată în 9 (20,93%) din cazuri. Procentul celulelor pozitive a fost <40% în majoritatea cazurilor 25 (58,13%). Șase cazuri au prezentat un procent foarte scăzut (<10%) de celule tumorale E-cadherină/Vimentină pozitive.

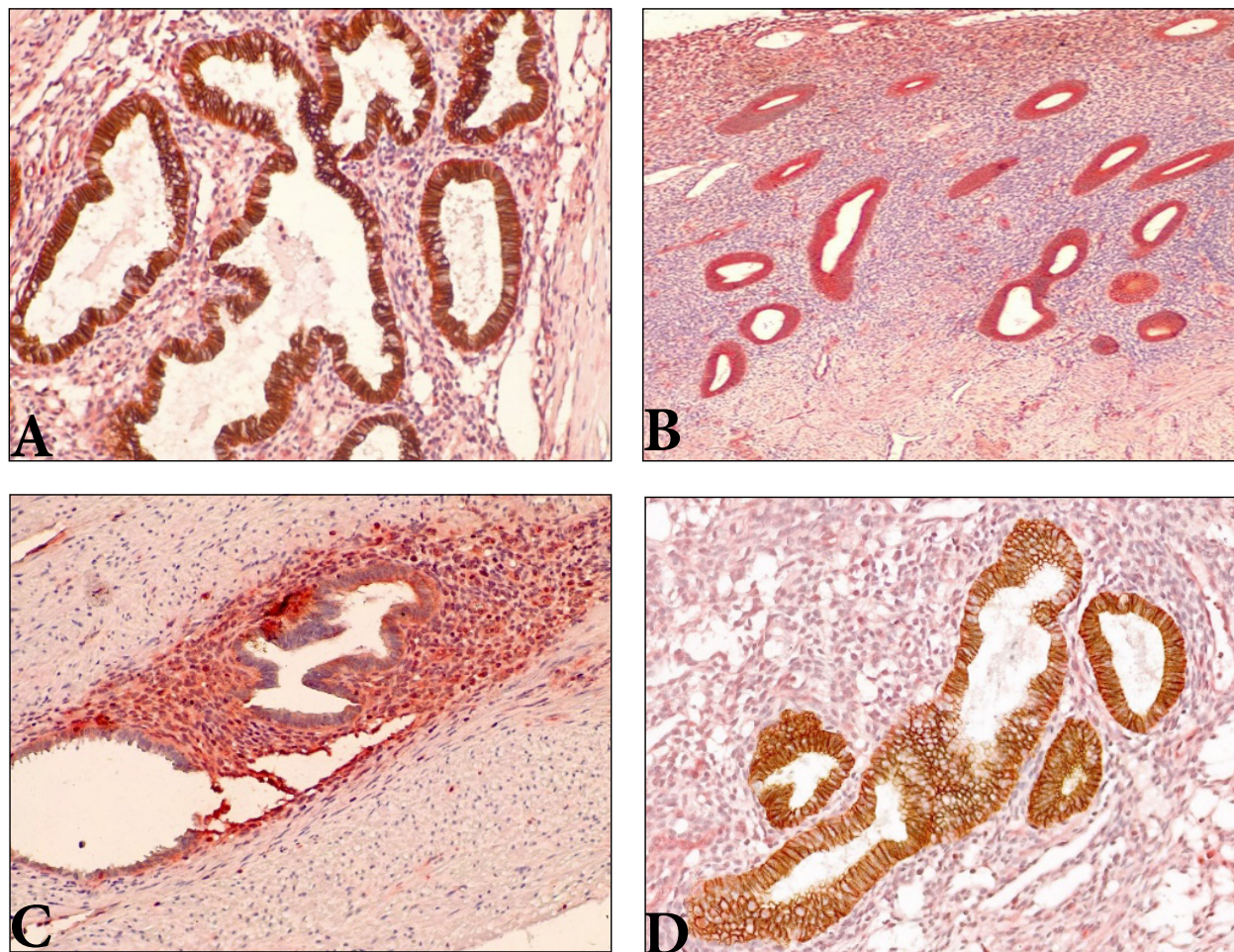


Figura 43. **Imunoexpresia markerilor E-cadherină/Vimentină în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal.** A – la nivelul colonului. Reacție de intensitate înaltă (scor 3+) la nivelul glandelor endometriale. B – Imunoexpresia markerilor E-cadherină/Vimentină în endometrul normal. Reacție slab pozitivă (scor 1+) la nivelul glandelor endometriale. C – la nivelul rectului. Reacție de intensitate moderată (scor 2+) la nivelul glandelor endometriale și stromei. D – peretele abdominal anterior. Reacție intens pozitivă (scor 3+) la nivelul glandelor endometriale. Colorație IHC-DAB, imaginile B $\times 200$ și imaginile A, C, D $\times 400$

Testele imunohistochimice pentru identificarea epiteliului glandular, receptorilor hormonal, proliferării tisulare, dar și cele pentru identificarea proteinelor tumorale, a vascularizației și a celulelor inflamatorii au stat la baza diagnosticării endometriozei cu diferite localizări.

În cadrul evaluării imunohistochimice a leziunilor de endometrioza extragenitală, raportul E-cadherină/Vimentină a fost analizat pentru a evidenția gradul tranziției epitelio-mezenchimale (EMT), un proces esențial în remodelarea tisulară și potențialul invaziv al leziunilor. Rezultatele obținute au demonstrat un profil expresiv moderat spre ridicat al acestui raport, indicând o păstrare

parțială a caracteristicilor epiteliale în paralel cu manifestarea unor trăsături mezenchimale. Scorul proporțional a avut o valoare medie de $3,95 \pm 0,8$, cu o mediană (Md) de 4,0 și un interval intercuartilic (IQR) de 3,0 – 5,0 (cu un minim de 3 și un maxim de 5). Acest scor indică faptul că, în cele mai multe cazuri, un număr considerabil de celule au exprimat concomitent markerii E-cadherină și Vimentină, subliniind o coexistență a fenotipurilor epitelial și mezenchimal. Scorul intensității colorației a înregistrat o valoare medie de $2,49 \pm 0,6$, cu o mediana de 3,0 și un IQR de 2,0 – 3,0 (intervalul variind între 1 și 3). Aceste date indică o intensitate moderată spre ridicată a exprimării markerilor, ceea ce sugerează o exprimare activă și relevantă biologic a acestor proteine în celulele analizate. Scorul total E-cadherină/Vimentină rezultând o valoare medie de $6,44 \pm 0,9$, cu o mediana de 6,0 și un IQR de 6,0 – 7,0, înregistrându-se valori între 5 și 8. Concomitentă expresiei E-cadherinei (marker epitelial) și a Vimentinei (marker mezenchimal) sugerează faptul că aceste celule se află într-un stadiu intermediar de EMT, caracterizat prin pierderea parțială a coeziunii celulare epiteliale și dobândirea unor proprietăți migratorii tipice celulelor mezenchimale. Această expresie intermediară este compatibilă cu comportamentul biologic al endometriozei, o afecțiune benignă, dar cu caracteristici de invazivitate locală și recurență crescută, similare proceselor tumorale.

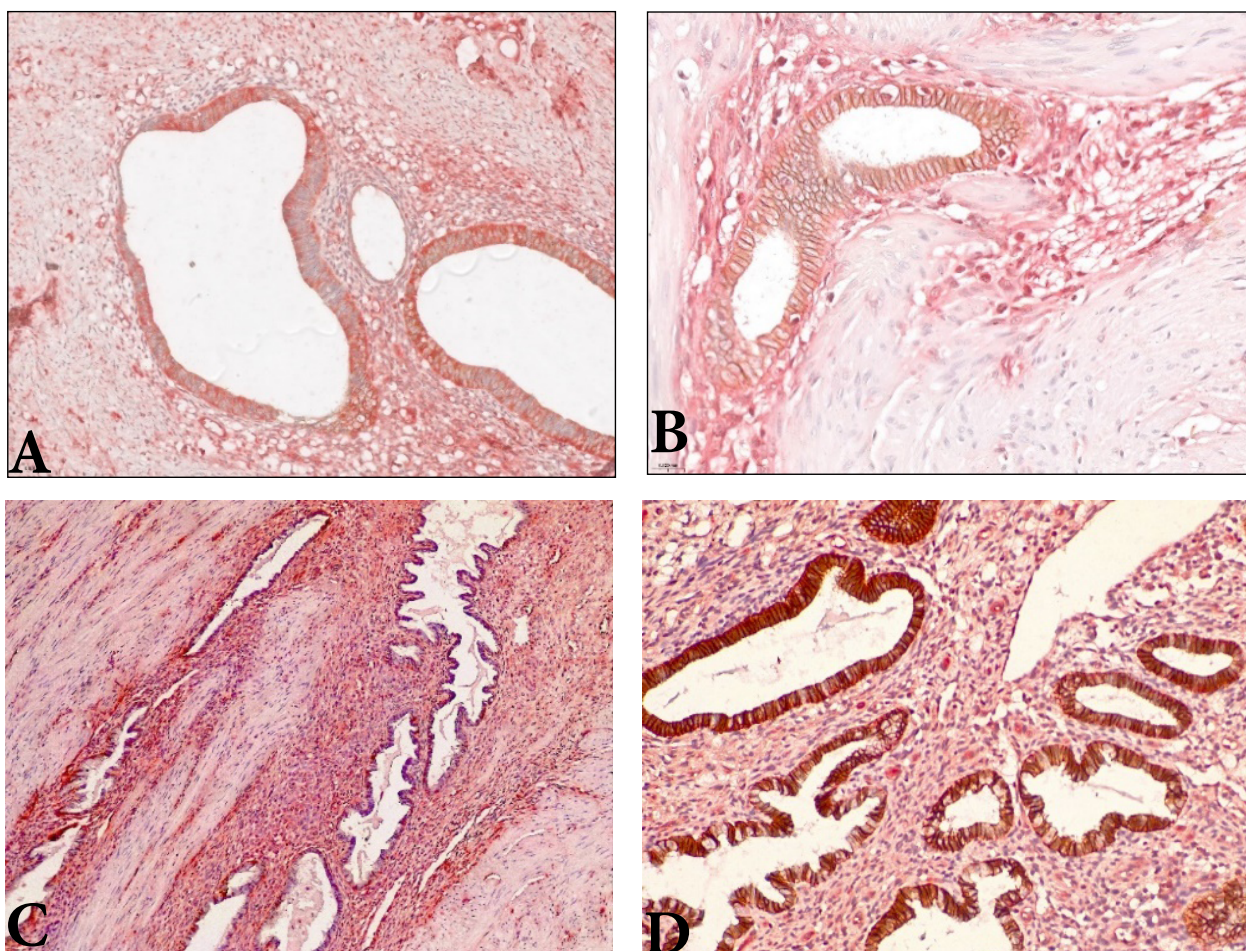


Figura 44. Imunoexpresia markerilor E-cadherină/Vimentină în endometrioza extragenitală și la nivelul endometrului normal. A, B – cicatrice după operația cezariană. Reacție de intensitate moderată (scor 2+) la nivelul glandelor endometriale și stromei. C – la nivelul intestinului. Reacție de intensitate moderată (scor 2+) la nivelul glandelor endometriale și a stromei. D – granulom de sutură. Colorație IHC-DAB, imaginile C $\times 200$ și imaginile A, B, D $\times 400$

Intensitatea pentru N-cadherină am observat-o numai în 11 (25,0%) din totalul cazurilor investigate. Analiza semicantitativă a imunomarcajului în cazurile cu endometrioză a evidențiat următoarele scoruri: $0,65 \pm 0,5$ pentru scorul proporțional, $0,73 \pm 0,5$ pentru scorul intensității și $0,98 \pm 0,7$ pentru scorul total.

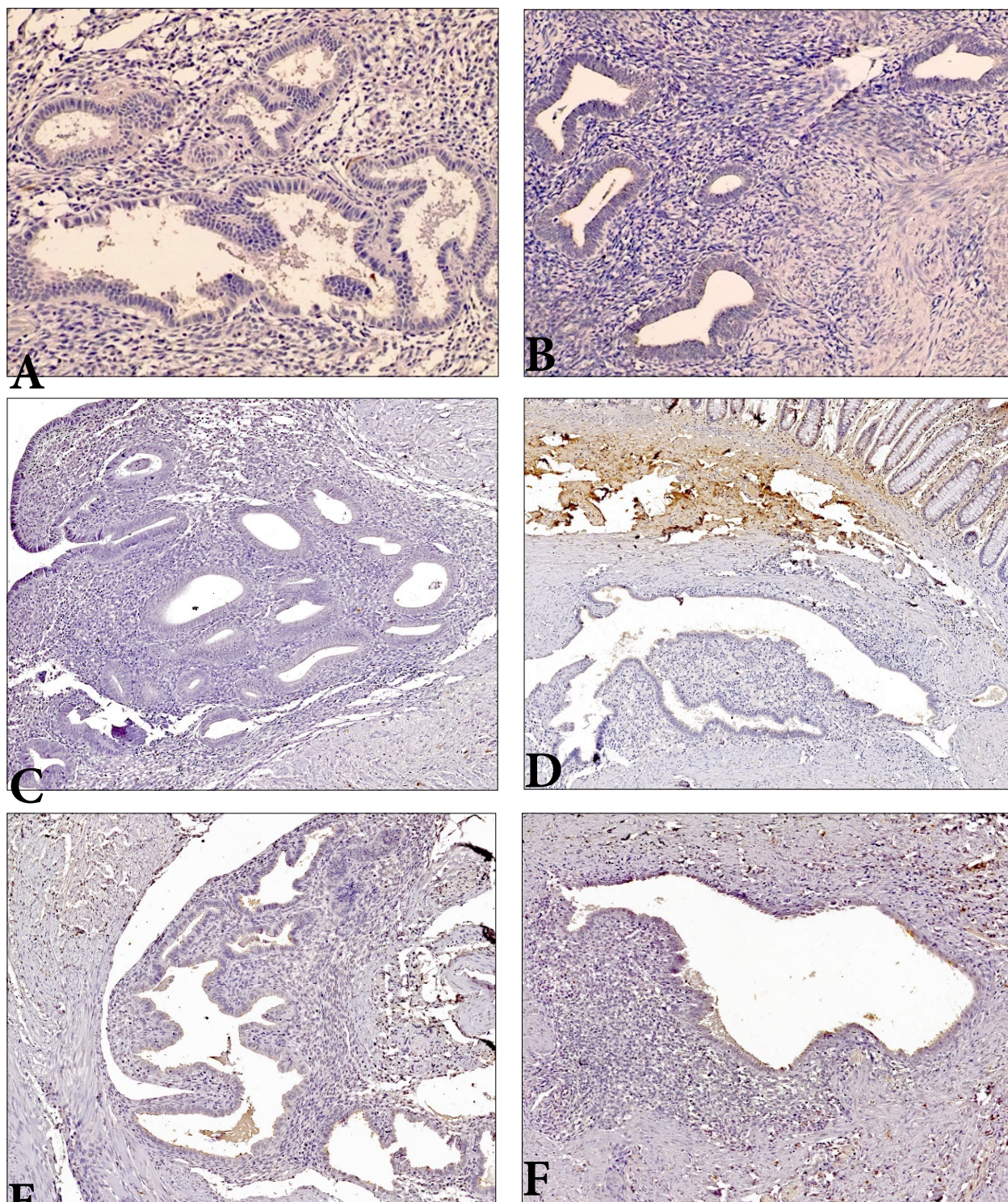


Figura 45. **Imunoexpresia markerilor N-cadherină în endometrioză și la nivelul endometrului normal.** A – endometrioza peretelui abdominal anterior după operația cezariană. B – endometrul normal. C – endometrioza la nivelul rectului. D – endometrioza la nivelul colonului. Reacție negativă (scor 0) la nivelul glandelor endometriale și stromei. E – endometrioza la nivelul colonului. F – endometrioza granulomului de sutură. Reacție slab pozitivă (scor 1) la nivelul glandelor endometriale și stromei. Colorație IHC-DAB, imaginile A, B, C, E, F $\times 400$, imaginea D $\times 200$

Dintre toți factorii transcripționali inductori ai tranziției epitelio-mezenchimale studiați de noi, TWIST a fost cel mai slab exprimat în țesutul endometrial, având un scor mediu de imuno-reactivitate pe toate cazurile investigate de $0,86 \pm 0,7$. Reactivitatea a fost mult mai evidentă la nivelul glandelor în endometrioza pe cicatrice după operația cezariană.

Indiferent de topografie, cazurile cu endometrioza peretelui abdominal anterior a fost cea mai reactivă pentru TWIST, cu pattern subcelular mixt, citoplasmatic și nuclear, predominant fiind cel nuclear.

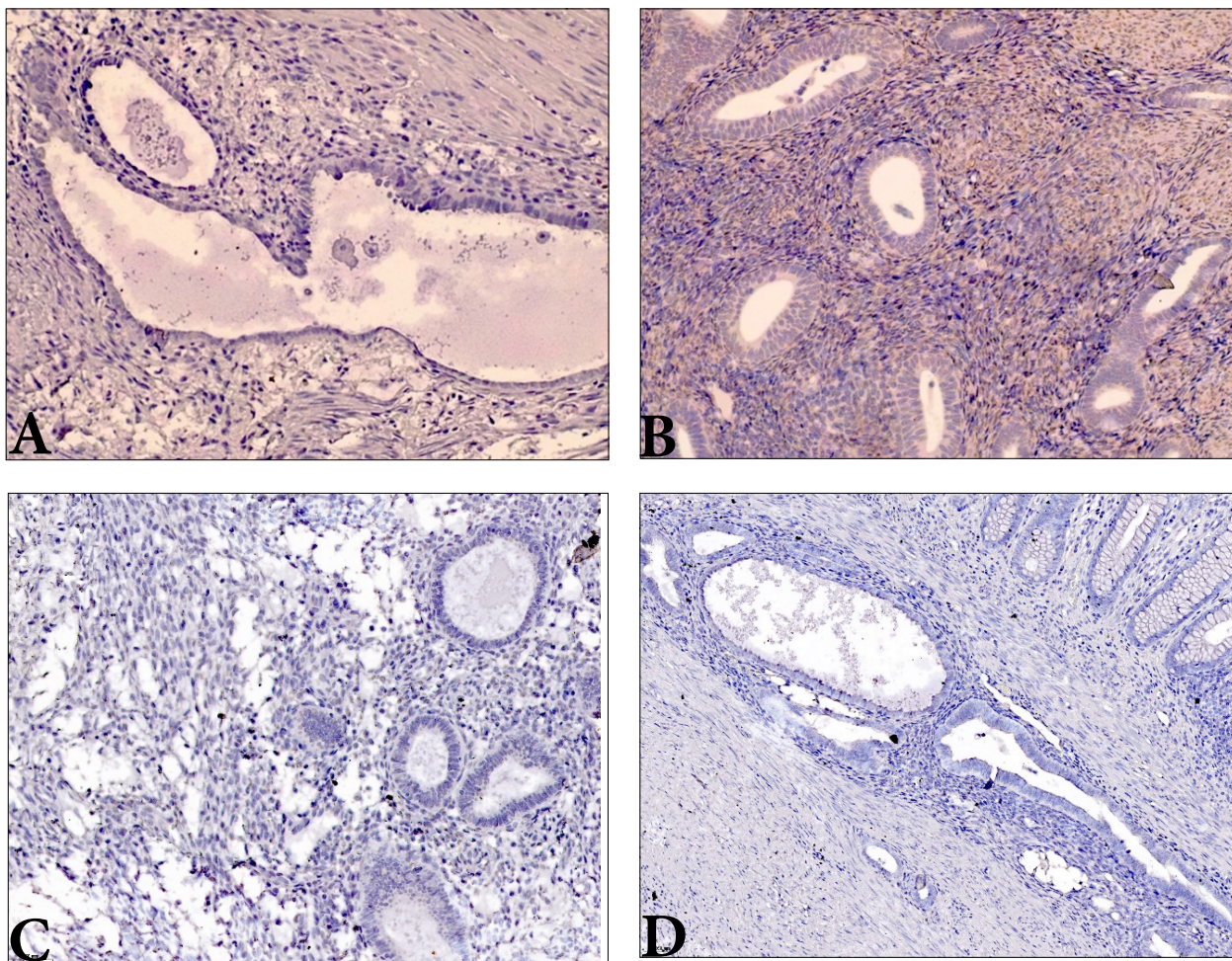


Figura 46. **Imunoexpresia markerului TWIST în endometrioză și la nivelul endometrului normal.** A – endometrioza granulomului de sutură. B – endometrul normal. C – endometrioza peretelui abdominal anterior după operația cezariană. D – endometrioza colonică. În toate cazurile reacția a fost negativă (scor 0). Colorație IHC-DAB, imaginile A, B, C $\times 400$ și imaginea D $\times 200$

Aprecierea expresiei imunohistochimice a factorului de transcripție TWIST, implicat în procesul de tranziție epitelio-mezenchimală (EMT), a relevat valori scăzute în leziunile analizate de endometrioza extragenitală. Scorul proporțional a avut o valoare medie de $0,46 \pm 0,4$ ceea ce sugerează că în majoritatea cazurilor nu s-a observat o expresie semnificativă a acestui marker. În ceea ce privește scorul intensității acesta a înregistrat o valoare medie de $0,60 \pm 0,5$, cu o mediana de 0, și un IQR tot de 0 – 1,0, indicând că majoritatea cazurilor au prezentat o intensitate slabă sau chiar absență a expresiei TWIST. Aceste date subliniază faptul că, în marea majoritate a cazurilor, expresia TWIST a fost fie absentă, fie redusă, sugerând un rol minor sau inconstant al acestui marker în mecanismele de EMT implicate în patogeneza leziunilor de endometrioza extragenitală studiate.

4. CORELAȚIA FACTORILOR DE AGRESIVITATE ÎN ENDOMETRIOZA EXTRAGENITALĂ

4.1. Evaluarea clinico-paraclinică a lotului de studiu

Endometrioza este o afecțiune complexă, iar factorii moleculari de agresivitate joacă un rol crucial în dezvoltarea și progresia acesteia. Înțelegerea rolului acestor factorilor în endometrioza poate contribui la aprecierea dinamicii bolii și la dezvoltarea unor terapii mai eficiente. Cercetările continuă să exploreze mecanisme noi pentru a identifica potențiale ținte terapeutice care să ajute la gestionarea acestei afecțiuni complexe. Fiind o maladie polimorfă și multifocală, fără vindecare sau mecanisme preventive cunoscute, necesită o evaluare amplă pentru a monitoriza eficient patologia. Paciente pot fi asimptomatice sau pot prezenta durere pelvină cronică, dismenoree, dispareunie sau infertilitate [151, 152, 162, 213, 216].

Conform rezultatelor unei revizuirii sistematice a literaturii recente, publicate în 2023, vârsta medie a pacientelor cu endometrioza extragenitală a fost de $34,0 \pm 7,2$ ani (de la 17 ani până la 49 de ani) [220]. Vârsta medie a pacientelor cu endometrioza extragenitală în diferite studii a variat de la 30,1 ani până la 39,4 ani (de la 19 până la 72 de ani) [39, 64, 67, 119, 147, 156, 160].

În studiul nostru au fost incluse 43 de paciente cu endometrioza extragenitală cu vârsta cuprinsă între 19 și 56 de ani. Studiul epidemiologic a arătat că pe cazuistica investigată vârsta medie de apariție a endometriozei extragenitale de $39,7 \pm 9,9$ cu o mediană la 38 ani, decada III-a și a IV-a fiind cele mai frecvent întâlnite, realizând împreună 62,79%, fiind urmată de decada a 2-a și a 4-a cu 34,88%. Divergența statistică legată de vârsta medie de dezvoltare a endometriozei se poate datora lotului mic de studiu de doar 43 cazuri, față de studiile altor cercetători, care au investigat loturi mult mai mari. O altă problemă ar putea fi adresarea tardivă sau lipsa investigațiilor paraclinice de stabilire a diagnosticului. Deși stabilirea precoce a diagnosticului de endometrioza este esențială în tratarea eficientă a infertilității, prevenirea complicațiilor și creșterea calității vieții într-o astfel de patologie este foarte importantă.

În funcție de mediul de reședință, cel mai frecvent endometrioza a fost diagnosticată la femeile din mediul urban [90]. Aceste rezultate sunt similare cu datele obținute în studiul nostru: 13 (30,2%; 95% ÎI: 18,1-44,9) paciente proveneau din mediul rural și 30 (69,8%; 95% ÎI: 55,1-81,9) – din mediul urban. În Republica Moldova aceste date ar putea fi condiționate de accesibilitatea la serviciul medical specializat, care este mai facil în orașe.

Pe lângă natura sa imprevizibilă, simptomele asociate în mod obișnuit cu endometrioza sunt prezente și în alte boli ginecologice, lăsând mai multe cazuri de endometrioza diagnosticate greșit sau trecute cu vederea. Incertitudinea semnificativă a simptomelor contribuie la întârzierea medie cu 7-10 ani de la debutul simptomelor până la confirmarea diagnosticului de endometrioza. Afecțiunea este adesea depistată întâmplător în timpul intervenției chirurgicale sau investigației pentru alte maladii ginecologice, cum ar fi infertilitatea [5, 14, 81, 130, 136, 190, 229]. Vârsta la diagnosticarea endometriozei variază între 22 și 47 de ani [90].

Întârzierea medie observată între apariția simptomelor și sosirea la un diagnostic de endometrioza a fost de 12 ani în SUA, de 8 ani în Marea Britanie, de 6,7 ani în Scandinavia și de 7,0 ani în

Brazilia. Întârzierea în diagnostic a fost invers legată de vârsta pacientei la debutul simptomelor, valoarea medie pentru femeile sub 20 de ani fiind de 12,1 ani (interval 8-17,2 ani) [80].

În lotul nostru de studiu, durata maladiei de până la 1 an au menționat 2 (4,7%; 95% ÎÎ: 1,0-14,1) paciente, de 1 an – 7 (16,3%; 95% ÎÎ: 7,6-29,3) paciente, de 2 ani – 13 (30,1%; 95% ÎÎ: 18,1-44,9) paciente, de 3 ani – 11 (25,6%; 95% ÎÎ: 14,4-39,9) paciente, de 4 ani – 7 (16,3%; 95% ÎÎ: 7,6-29,3) paciente și de 5 ani – 3 (7,0%; 95% ÎÎ: 2,0-17,5) paciente. Din cele enumerate anterior rezultă că marea majoritate a pacientelor sunt diagnosticate precoce, însă oricum este necesar de studiat factorii care contribuie la progresarea patologiei pentru a evita complicații aderențiale ce duc la blocajul pasajului intestinal și a căilor urinare.

În general, valoarea medie a duratei maladiei la pacientele cu endometrioză extragenitală din studiul nostru a fost de $2,53 \pm 1,3$; Md – 2,0, IQR: 2,0-3,0 ani și varia de la 0 până la 5 ani, parametru similar cu datele altor studii. Valoarea medie a duratei endometriozei extragenitale pe un lot din 34 de paciente a fost de 24,54 luni (de la 1 lună până la 96 de luni) [58]. Un studiu retrospectiv, realizat pe 33 de cazuri de endometrioză a cicatricii inciziei chirurgicale obstetricale a constatat o durată a maladiei de $30,5 \pm 25,1$ luni cu un interval de la 0 luni (paciente asimptomatice) până la 8 ani [119]. O revizuire sistematică a literaturii, care a inclus 62 de studii, a determinat o valoare medie a duratei endometriozei sistemului muscular scheletic de $29,6 \pm 25,4$ luni (de la 0,5 luni până la 96 de luni) [223].

Topografic, endometrioza la nivelul tractului digestiv a fost cel mai frecvent întâlnită cu un număr de 20 (46,51%) cazuri, urmată de endometrioza în cicatrice după operația cezariană – 9 cazuri, ceea ce constituie (20,9%). La nivelul herniei inghinale endometrioza a fost întâlnită în 4 (9,3%) cazuri, diafragma 3 (7,0%) cazuri și la nivelul ombilicului 3 (7,0%) cazuri și vezica urinară 2 (4,7%) cazuri în studiul nostru aveau o rată mai mică. Incidența cea mai scăzută a fost la nivelul peretelui abdominal anterior și spațiul retro-peritoneal cite 1 caz (2,3%).

Conform datelor literaturii de specialitate, endometrioza extrapelvină (col uterin, vagin, vulva, perineu) este rară (5-12% din toate cazurile de endometrioză în funcție de studiu) și localizarea extragenitală este și mai rară. Cele mai frecvente localizări ale endometriozei extragenitale sunt tractul gastrointestinal, tractul urinar, plămânul, ombilicul, zona inghinală, sânul, nervii pelvieni și peretele abdominal (cicatricile post-cezariene) [17, 28, 64, 76, 100, 148]. Zonele cel mai frecvent implicate ale tractul gastrointestinal au fost colonul recto-sigmoid (90% din cazurile de endometrioză intestinală), urmat de rect, ileon (12%), apendice (8%) și cecum (6%) [65, 83, 116, 187, 189, 216, 225].

Veeraswamy A. și coautorii într-o revizuire sistematică a literaturii au relevat că frecvența endometriozei intestinale variază de la 3% până la 34% femei afectate de această maladie [208]. Analiza mai multor studii, care au evaluat prevalența endometriozei extragenitale și extrapelvine confirmate histologic, au constatat următoarele localizări ale leziunilor: ovar (85,77%), cicatricea după laparotomie (3,08-81,25%), ombilic (0,76-16,5%), vagin (0,77-16,5%), vezica urinară (1,15-5,9%), apendice (1,54-5,9%), rect (2,9%), perineu (2,94-16,5%), cicatricea post-cezariană (4,11%), epiplonul mare (5,5%), regiunea inghinală (6,25-8,8%), colul uterin (11,1%), colonul (14,7%) și tubul digestiv (16,5-32,3%) [19, 39, 59, 64, 67, 163].

Cele mai frecvente locații sunt pelvisul, unde endometrioza se plantează pe suprafețele

peritoneale ale uterului, vezica urinară, colonul sigmoid și ovare [61].

La compararea rezultatelor obținute de noi cu cele efectuate de alți cercetători în baza loturilor mici de studii am identificat o corelare a rezultatelor în ceea ce privește frecvența localizării leziunilor endometrioze, care înregistrează valori mai înalte în cicatrice postoperatorie și ombilic [63]. Același lucru a fost identificat și în loturile mari de studii unde endometrioza a fost întâlnită în cicatrice după laparotomie doar în (3,08%) [67, 163].

Datele studiilor privitor la afectarea tractului digestiv sunt foarte diferite, unele dintre ele au relevat cea mai înaltă frecvență de afectare fiind tractul gastro-intestinal [46, 94, 214]. De asemenea există o discordanță statistică dintre studiile efectuate recent în comparație cu cele timpurii care au raportat endometrioza intestinală până la 40% dintre femeile cu endometrioza pelvină față de 5-15% în unele studii recente. Endometrioza apendicelui a fost identificată de la 5% până la 20% dintre femeile cu boli gastrointestinale, iar endometrioza intestinului subțire – până la 5% din cazuri [94].

Frecvența endometriozei peretelui abdominal, care include endometrioza în cicatrice după laparotomie, endometrioza ombilicală și endometrioza inghinală, a fost estimată în limitele 0,04-5,5% [41, 77, 88]. Endometrioza cicatricii, predominant la cicatricea post-cezariană, este considerată cea mai frecventă dintre endometrioza peretelui abdominal și poate fi definită ca endometrioza iatrogenă [88]. Se estimează că endometrioza cicatricii apare la 0,03-1,5% dintre femei după naștere prin operație cezariană [62, 77, 102]. Creșterea recentă a incidenței acestei maladii este atribuită, în primul rând, creșterii nașterilor prin operație cezariană [58].

În lotul nostru de studiu, frecvența acestor tipuri de endometrioza a fost mai mare: endometrioza intestinală a fost diagnosticată în 46,5% cazuri, endometrioza apendicelui – în 14,0% cazuri și endometrioza peretelui abdominal – în 39,5% cazuri.

Simptomele în endometrioza sunt de obicei atipice, generale și nu pot fi atribuite definitiv afecțiunii, iar durerea nu este adesea proporțională cu dimensiunea leziunii, aceste date sunt confirmate și în literatura de specialitate [20, 88, 218]. Endometrioza prezintă un spectru larg de semne clinice și simptome în funcție de locurile afectate de maladie, dar este dificil să diferențiezi doar în baza simptomului dolor cauza acestuia.

Mai multe studii au explorat simptomele asociate cu endometrioza, rezultând o listă lungă, inclusiv dismenoree, durere pelvină cronică ciclică și non-ciclică, dispareunie profundă, dismenoree progresivă, infertilitate și alte simptome non-ginecologice (tulburări intestinale ciclice, dischezia, disuria, hematuria, fatigabilitate, depresie și anxietate) [14, 63, 162, 199]. Durerea este cel mai frecvent simptom asociat endometriozei [59, 61], raportată în 76,5% cazuri, inclusiv în 41,2% cazuri durerea a fost ciclică. Masa palpabilă a fost identificată la 41,2% femei, în special în cicatricea post-cezariană (26,5%), sugerând o cauză iatrogenă [59].

Simptomele la pacientele cu endometrioza variază pe scară largă, adesea nu se corelează cu amploarea maladii [53, 198], dar în general includ dureri pelvine considerabile (38,7-50%), dismenoree (58-80%), dispareunie (29,5-50%), infertilitate (11,6-50%), disurie (1-2%), dischezie (1-2%), disconfort gastrointestinal (1-2%) și scăderea libidoului [81, 135, 151]. Fatigabilitatea este un alt simptom profund, care apare în 50-87% dintre femeile cu endometrioza [199].

Astfel, cele mai frecvente simptome la pacientele cu endometrioza extragenitală au fost pre-

zența unui nodul palpabil și sensibil (90,9-93,8%), urmată de durerea ciclică (66,7-75%), durerea non-ciclică (18,75%) și dismenoreea (6,25%). Doar în 3,0% cazuri afecțiunea a fost asimptomatică [64, 119].

Evaluarea tabloului clinic la pacientele cu endometrioză extragenitală din lotul nostru de studiu a relevat o serie de simptome: dureri abdominale – în 17 (39,5%) cazuri, menometroragie – în 10 (23,3%) cazuri, constipație – în 8 (18,6%) cazuri, dispareunie – în 8 (18,6%) cazuri, dismenoree în 7 (16,3%) cazuri, dureri abdominale și lombare – în 7 (16,3%) cazuri, infertilitate – în 6 (14,0%) cazuri, greață – în 5 (11,6%) cazuri, menoragie – în 4 (9,3%) cazuri, diaree – în 4 (9,3%) cazuri, dureri lombare – în 4 (9,3%) cazuri, scaun cu sânge – în 4 (9,3%) cazuri, dureri inghinale – în 3 (7,0%) cazuri, fatigabilitate – în 3 (7,0%) cazuri, rectoragie – în 3 (7,0%) cazuri, dureri intermenstruale – în 1 (2,3%) caz și dureri la defecație – în 1 (2,3%) caz. Din totalul femeilor din lotul nostru de studiu doar 2 (4,7%) nu au prezentat nici un simptom. Majoritatea dintre aceste simptome sunt foarte subiective și pot fi atribuite unui spectru larg de patologii non-endometrioze.

Doar 61,5% femei cu endometrioză extragenitală au raportat un istoric de graviditate, inclusiv 71,4% femei au născut prin operație cezariană și 28,6% prin naștere naturală [223].

Faptul că există un număr mare de femei nulipare diagnosticate cu endometrioză ne sugerează că această patologie nu este tot timpul corelată cu implantarea directă a țesutului endometrial, deși nu putem exclude această ipoteză ca și factor etiologic.

Literatura de specialitate sugerează că endometrioza este mai frecvent diagnosticată la femeile nulipare. Unele studii arată că între 30-50% dintre pacientele cu endometrioză nu au avut niciodată o sarcină.

Un studiu publicat în *Human Reproduction* în 2015 a arătat că prevalența endometriozei este semnificativ mai mare la femeile nulipare comparativ cu cele care au avut cel puțin o naștere [111].

O meta-analiză realizată de *Parazzini et al. (2017)* a indicat că femeile cu endometrioză au un risc mai mare de a fi nulipare comparativ cu populația generală, acest lucru fiind pus pe seama infertilității asociate bolii [150].

În studiul nostru, doar 14,0% dintre femeile analizate nu au avut nicio sarcină, un procent mai mic decât cel raportat în unele studii internaționale, ceea ce sugerează fie o subdiagnosticare a bolii la femeile fără copii, fie un eșantion cu caracteristici specifice.

Datele din literatura indică o posibilă relație inversă între numărul de sarcini și riscul de endometrioză. Sarcina este considerată un factor protector, deoarece induce perioade lungi de amenoree, reducând stimularea estrogenică a endometrului ectopic.

Un studiu efectuat de *Kvaskoff et al. (2015)* a arătat că femeile cu două sau mai multe sarcini au un risc semnificativ mai mic de a dezvolta endometrioză, comparativ cu femeile care nu au avut sarcini [111].

Alte cercetări (*Missmer et al., 2004*) au indicat că multiparitatea poate reduce severitatea simptomelor [140].

În studiul nostru, 37,1% dintre femei au avut două sarcini și 14% au avut trei sarcini, ceea ce sugerează că endometrioza poate apărea și la femeile multipare, deși într-un procent mai mic. Această observație este în acord cu literatura, care arată că deși sarcina poate ameliora simptomele, nu oferă o protecție absolută împotriva bolii.

Există tot mai multe dovezi că operația cezariană poate fi un factor de risc pentru endometrioză, în special pentru dezvoltarea endometriozei cicatriceale.

Studiu amplu publicat în *American Journal of Obstetrics & Gynecology* (2021) a demonstrat o asociere între nașterea prin cezariană și un risc crescut de leziuni endometrioze la nivelul peretelui abdominal [10].

Alte studii (Vercellini et al., 2018) sugerează că intervențiile chirurgicale asupra uterului pot favoriza implantarea celulelor endometriale ectopice [211, 212].

În cadrul studiului nostru, 32,6% dintre femeile care au născut au avut o operație cezariană, o proporție care se aliniază cu datele raportate la nivel internațional. În schimb, 51,1% au născut pe cale naturală, ceea ce indică faptul că majoritatea pacientelor cu endometrioză nu au necesitat o intervenție chirurgicală pentru naștere.

Datele din studiul nostru și cele din literatura de specialitate sugerează că endometrioza este mai frecventă la femeile nulipare, deși procentul acestora în eșantionul nostru (14,0%) este mai mic decât cel raportat în alte studii (30-50%). În plus, numărul crescut de sarcini pare să aibă un efect protector, conform literaturii, iar în studiul nostru 37,1% dintre femei au avut două sarcini, ceea ce susține această ipoteză. Pe de altă parte, operația cezariană este asociată cu un risc mai mare de endometrioză, iar 32,6% dintre femeile din eșantionul nostru au născut prin această metodă, ceea ce este în concordanță cu datele internaționale. Astfel, deși sarcina și nașterea naturală pot avea un efect protector, endometrioza rămâne o patologie complexă, care poate afecta și femeile multipare.

În ultimii ani, datorită dezvoltării protocoalelor standardizate de diagnostic asociate cu o îmbunătățire a tehnologiei, stabilirea endometriozei pelvine prin examen imagistic devine realitate [79]. Ecografia combinată cu datele clinice poate contribui substanțial la diagnosticul preoperator. Aceste leziuni apar ca hipoecogene, vasculare și solide, cu unele modificări chistice. TC arată de obicei o masă solidă, bine circumscrisă, iar IRM poate fi mai utilă atunci când leziunea este mică datorită rezoluției sale spațiale mari [81, 136, 199, 202].

Tratamentul femeilor diagnosticate cu endometrioză extragenitală prezintă o dilemă suplimentară. Locul și amploarea maladiei, simptomele și vârsta pacientei și dorința unor sarcini viitoare influențează selectarea tratamentului [20, 94, 190, 199]. Tratamentul endometriozei nu este definitiv și nu utilizează o singură metodă, folosind o varietate de tratamente – de la prescrierea medicamentelor hormonale pentru a reduce durerea, inflamația și prevenirea secreției de hormoni până la îndepărtarea chirurgicală a leziunilor. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală (excizia largă a leziunii) este considerată prima metodă de elecție, deoarece oferă două opțiuni viabile (tratament și diagnostic definitiv) și are o rată mică de complicații postoperatorii [12, 20, 58, 65, 88, 190, 199].

Un număr de cazuri relativ crescut de endometrioză extragenitală, înlăturate chirurgical și/sau medicamentos, recidivează. Cea mai frecventă cauză a recidivelor este considerată în prezent ca fiind înlăturarea chirurgicală incompletă și, într-o măsură mică, include alți factori de prognostic cum ar fi localizarea anatomică și procesul de invazivitate al acesteia. Recidiva simptomelor apare la 40-45% din cazuri, iar până la 30% dintre femei sunt readmise pentru operație în 5 ani de la prima intervenție chirurgicală [53]. În scopul prevenirii secundare a durerii și a recurenței mala-

diei, după intervenția chirurgicală întotdeauna este necesar de administrat tratament medicamentos. Scopul oricărui tratament farmacologic postoperator trebuie să fie mai degrabă suprimarea implanturilor noi, decât eliminarea leziunilor existente [20, 53, 172, 190, 199].

În Republica Moldova, cazurile de endometrioză extragenitală sunt frecvent diagnosticate în baza datelor clinice și imagistice performante, dar diagnosticul microscopic se rezumă doar la descrierea clasică histopatologică, bazată pe morfologia și tinctorialitatea glandelor și a stromei din componența endometriozei extragenitale. Studiul endometriozei extragenitale din punct de vedere imunohistochimic este limitat și, mai mult, aspectele moleculare care ar putea avea un rol prognostic și terapeutic lipsesc în totalitate.

Evaluarea incompletă a endometriozei extragenitale atrage după sine aplicarea terapiei aleatorii, cel mai frecvent fiind tratamentul chirurgical și, într-o măsură mică, cel medicamentos. Din acest motiv, rata recidivelor acestei maladii rămâne la un nivel ridicat, iar prognosticul și evoluția pe termen lung sunt considerate încă nefavorabile. Metodele imunohistochimice ar putea ameliora prognosticul pe termen lung al pacientelor cu endometrioză extragenitală.

4.2. Repere de diagnostic în endometrioza extragenitală

Diagnosticul morfologic al endometriozei se bazează pe examinarea țesutului endometrial pentru a identifica prezența țesutului similar endometrial în afara uterului.

Studiul histopatologic și histochimic al endometriozei extragenitale la pacientele din lotul nostru de studiu a evidențiat glande endometriale în 32 (74,4%; 95% ÎI: 60,1-85,6) de cazuri, stroma în toate 43 (100,0%) de cazuri. Prezența stromei endometriale este crucială în stabilirea certă a diagnosticului, deoarece prezența doar a glandelor poate sugera un proces tumoral metastatic. Astfel chiar și colorația uzuală în studiul nostru a identificat stroma endometrială în 100% de cazuri. Prezența țesutului ectopic induce o reacție inflamatorie fapt confirmat și în actuala cercetare: infiltratul inflamator cronic nespecific fiind prezent în 42 (97,7%; 95% ÎI: 89,6-99,7) de cazuri și celule gigante de corp străin în 13 (30,2%; 95% ÎI: 18,1-44,9) cazuri.

Diagnosticul endometriozei se bazează pe identificarea glandelor endometriale înconjurate de o mantă densă de celule stromale endometriale. Însă, aceste caracteristici pot fi ascunse de hemoragie, inflamație, dilatare chistică și/sau fibroză. În asemenea împrejurări, recunoașterea endometriozei poate fi dificilă sau imposibilă, iar patologul poate presupune endometrioză probabilă [78]. În ultimii ani, au fost efectuate studii pentru a determina un biomarker al endometriozei pentru a evita necesitatea laparoscopiei și a confirma un diagnostic timpuriu. Mai multe proteine au fost studiate în rândul femeilor cu și fără endometrioză [81, 136].

Importanța determinării receptorilor hormonal (ER, PR), a markerului stromal CD10 și antigenului tumoral CA-125 în diagnosticul endometriozei. Endometrioza extragenitală se identifică prin colorațiile histologice, însă diagnosticul diferențial se face mai exact prin tehnicile de imunohistochimie. Cu ajutorul markerului CD10, specific stromei, și a anti-ER, anti-PR, am demonstrat că țesutul ectopic studiat, post-intervențional la pacientele din studiul nostru au avut origine endometrială [90, 159].

Analiza imunohistochimică pentru receptorii de estrogen și progesteron, efectuată pentru

confirmarea diagnosticului, a fost pozitivă în toate cazurile, ceea ce este confirmat și de studiile altor cercetători [59]. Există o supraexprimare marcată a ER în celulele endometriale, care contribuie la suprimarea activității progesteronului în endometrioza eutopică, comparativ cu țesutul normal [128]. Glandele endometriale în toate cazurile testate prin imunohistochimie au fost pozitive pentru ER [91]. ER sunt supraexprimați în endometrioza în comparație cu nivelul din endometrul normal [220]. Astfel endometrul ectopic răspunde la fel la stimulare hormonală, motiv pentru care apar hemoragiile și fibroza postinflamatorie.

Focarele endometriale ectopice supraexprimă receptorul de estrogen beta, rezultând în suprimarea receptorului de estrogen alfa, conducând la diminuarea inducției receptorului de progesteron mediată de ER. În cele din urmă, ER promovează supraviețuirea celulelor și perpetuează inflamația. În plus, nivelul PR este scăzut în endometrioza, iar endometrul ectopic al acestor femei prezintă rezistență la progesteron. Progesteronul inhibă în mod normal proliferarea endometrială dependentă de estrogen, provoacă decidualizarea endometrului și acționează ca un agent antiinflamator [34, 115, 199].

În cazurile cu stroma endometriotică foarte subtilă și limitată la o zonă abia vizibilă și frecvent discontinuă poate fi utilă imunocolorarea CD10, care este un marker pentru celulele stromale endometriale normale, ectopice și neoplazice [78, 90, 147, 195]. Utilizarea adjuvantă a imunohistochimiei prin utilizarea anticorpilor CD10 crește sensibilitatea diagnostică pentru endometrioza, în special la femeile cu forme ușoare. CD10 este un marker imunohistochimic sensibil al celulelor stromale endometriale în locurile ectopice. În stroma endometrială, CD10 a fost prezent constant [6, 90, 159, 196].

CD10 este util în detectarea celulelor stromale endometriale ectopice, în confirmarea diagnosticului de endometrioza și în diagnosticul diferențiat al acestei maladii. Autorii recomandă utilizarea acestuia pentru a confirma sau exclude prezența celulelor stromale endometriale în cazurile de endometrioza prezumtivă și în leziunile care pot fi confundate cu această entitate [78, 196].

Confirmarea imunohistochimică a leziunilor de endometrioza la pacientele din studiul nostru a fost efectuată prin utilizarea panelului de anticorpi la ER, PR și markerului stromal CD10. Am obținut următoarele valori medii: scorul proporțional ER $-3,88 \pm 1,2$, scorul intensității ER $-2,65 \pm 0,6$ și scorul total ER $-6,53 \pm 1,6$, scorul proporțional PR $-3,95 \pm 1,1$, scorul intensității PR $-2,63 \pm 0,6$ și scorul total PR $-6,58 \pm 1,3$.

Rezultatele studiului nostru corelează cu rezultatele altor studii și confirmă o supraexprimare marcată a ER în țesutul endometriotic, care contribuie la suprimarea activității progesteronului în endometrioza eutopică, comparativ cu țesutul normal [128, 220]. Glandele endometriale în toate cazurile testate prin imunohistochimie au fost pozitive pentru ER [91]. Astfel, prin prevalarea nivelului ER- β este confirmată ipoteza extinderii procesului endometrioic, acesta fiind responsabil de proliferarea țesutului endometrial, inclusiv și prin supresia activității progesteronului. Dezechilibrul dintre nivelurile de ER și PR poate agrava simptomele endometriozei prin captarea a noi teritorii, iar gestionarea acestor hormoni este esențială în tratamentul afecțiunii.

În ultimii ani, au fost efectuate studii pentru a determina un biomarker al endometriozei care ar permite de a evita necesitatea laparoscopiei și de a confirma un diagnostic timpuriu [81, 136]. Din literatura de specialitate, CA-125 este cel mai cunoscut biomarker al endometriozei și poate

fi considerat ca un marker de *screening* pentru pacientele cu endometrioză simptomatică [62, 81, 133, 136, 189]. Nivelul antigenului CA-125 poate fi crescut la femeile cu endometrioză și poate ajuta la identificarea prezenței altor leziuni de endometrioză în pelvis [56, 65, 67, 133], dar poate fi util și pentru monitorizarea progresării endometriozei [166, 189]. Creșterea nivelului seric de CA-125 >35 UI/mL sugerează o activitate crescută a focarelor de endometrioză [89]. Unii pacienți cu endometrioză pot avea niveluri normale de CA-125, iar în cazul altora, nivelurile pot fi crescute fără a indica prezența endometriozei. Prin urmare, testul nu este utilizat în mod obișnuit de unul singur ca un instrument de diagnostic.

La 17 paciente din studiu au fost determinată valori markerului seric CA-125 specifice pentru endometrioză. Valoarea medie la pacientele din studiul nostru a constituit $48,37 \pm 32,9$ U/mL (de la 3,0 U/mL până la 123,6 U/mL). CA-125 poate fi utilizat împreună cu alte metode de diagnostic, cum ar fi ecografia sau laparoscopia, pentru a oferi o imagine mai completă a stării pacientului. Deși CA-125 poate oferi informații utile, nu trebuie să fie folosit ca unicul criteriu de diagnostic pentru endometrioză. Combinația ER, PR și CD10 ar putea îmbunătăți acuratețea diagnosticului pentru endometrioza ectopică [201].

4.3. Influența metaloproteinazelor matriceale MMP1, MMP2, MMP9, MMP14 asupra evoluției endometriozei

Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt enzime esențiale care descompun proteinele din matricea extracelulară și joacă un rol important în procesele de remodelare tisulară, inclusiv în inflamație și angiogeneză. În contextul endometriozei, metaloproteinazele matriceale sunt esențiale pentru remodelarea matricei extracelulare și pot contribui la dezvoltarea endometriozei [21, 98, 164]. MMP contribuie la degradarea matricei extracelulare, facilitând migrarea celulelor endometriale în afara uterului. Acest lucru permite implantarea și dezvoltarea focarului endometrial ectopic fiind caracterizată prin inflamație cronică. MMP sunt implicate în procesele inflamatorii, contribuind la recrutarea celulelor imune și la secreția de citokine, care pot exacerba boala. De asemenea metaloproteinazele favorizează formarea de noi vase de sânge (angiogeneză) prin degradarea matricei extracelulare, ceea ce este esențial pentru creșterea și supraviețuirea focarului endometrial ectopic. Nivelurile de MMP pot fi evaluate ca posibili biomarkeri pentru diagnosticarea endometriozei sau monitorizarea progresiei bolii. În plus, cercetările se concentrează pe dezvoltarea inhibitorilor MMP ca potențiale opțiuni terapeutice.

Datele noastre, obținute prin evaluarea imunohistochimică a MMP-1, MMP-2, MMP-9 și MMP-14, bazate pe cuantificarea numărului de celule tumorale imunopozitive și a intensității colorării, au fost exprimate ca scoruri individuale.

Expresia MMP-2 și MMP-14 a fost semnificativă în celulele glandulare din leziunile endometriote, în timp ce MMP-9 a fost evidentă atât în celulele stromale, cât și în cele glandulare din aceste leziuni. Expresia MMP-1 a fost absentă în cazurile de endometrioză de perete abdominal și în țesutul normal. În endometrial normal la nivelul stromei a fost prezentă reactivitate ridicată pentru MMP-14 și MMP-9 și reactivitate scăzută pentru MMP-2.

Reactivitatea MMP-2, MMP-9 și MMP-14 în leziunile endometriote a fost mai mare decât

în endometrul eutopic. Colorarea nucleară a MMP-2 pentru glande și colorarea atât membranoasă, cât și citoplasmatică a MMP-9 pentru stromă au fost considerate pozitive. Colorarea endometriozei intestinale a fost difuză și intensitatea a fost puternică (3+), în cazul peretelui abdominal intensitatea endometriozei a fost moderată (2+), în timp ce colorația în endometru eutopic a fost difuză și intensitatea a fost slabă spre moderată (1-2+) în toate cazurile. MMP-14 a fost pozitiv, iar intensitatea a fost moderată în ambele cazuri. Expresia MMP-1 pe țesuturile examinate a fost absentă în endometrioză și în cazurile de țesut eutopic.

Studiul a investigat potențialul de invazivitate și metastazare al leziunilor de endometrioză extragenitală prin aprecierea imunohistochimică a expresiei unor metaloproteinaze matriciale (MMPs) implicate în remodelarea matricei extracelulare: MMP-1, MMP-2, MMP-9 și MMP-14. Aceste enzime joacă un rol crucial în degradarea collagenului și facilitarea procesului de invazie tisulară, mecanisme esențiale în progresia endometriozei.

Analiza scorurilor a evidențiat diferențe semnificative între markerii studiați:

- **MMP-1** a prezentat valori mai scăzute, cu un **scor total de $0,98 \pm 0,9$** , sugerând o implicare redusă comparativ cu celelalte MMPs.
- **MMP-2** a înregistrat un scor total de $1,42 \pm 1,4$, indicând un nivel moderat al activității sale în remodelarea tisulară.
- **MMP-9** a avut cea mai ridicată expresie, cu un scor total de $5,84 \pm 1,2$, ceea ce subliniază rolul său esențial în invazia celulară și progresia leziunilor.
- **MMP-14** a avut un scor total de $5,67 \pm 1,2$, similar cu MMP-9, ceea ce sugerează o implicare majoră în procesele invazive ale endometriozei.

Rezultatele unei revizuii sistemice și meta-analize, realizată pe 18 studii, a determinat o asociere semnificativă între polimorfismul MMP-1 și riscul de endometrioză [219]. Expresia genelor MMP-2 și MMP-9 crește semnificativ statistic în stadiile II, III și IV a endometriozei extragenitale. Sinteza MMP a crescut în ultimele etape ale endometriozei [102, 161]. Formele active de MMP-2 și MMP-9 sunt deosebit de importante în stadiile la debut a dezvoltării endometriozei extragenitale. Orice modificare a echilibrului între activitatea MMP și a inhibitorilor acestora poate contribui la dezvoltarea endometriozei. Expresia crescută a MMP-2 în endometrul ectopic poate indica o progresare agresivă a endometriozei [22, 103, 205].

În literatură nu există un acord privind diferențele în expresia MMP-2 între endometrioză și endometrul eutopic. Cu toate acestea, focarele de endometrioză extragenitală exprimă mai mult MMP-2 decât endometrul eutopic [22, 91, 125].

Londero A. și coautorii (2012) în studiul său retrospectiv, realizat pe 194 de pacienți cu endometrioză și 71 de pacienți cu endometru normal, a constatat că MMP-2 a fost foarte exprimată în țesuturile endometriotice, comparativ cu cele eutopice ($p < 0,05$) [124]. Madjid T. și coautorii au efectuat un studiu de caz-control pe un lot din 30 de paciente cu endometrioză și 38 de femei fără endometrioză. Autorii au constatat că expresia MMP-9 este direct legată de prezența endometriozei ($p = 0,002$) [128]. Liu H. și coautorii, realizând un studiu pe 100 de paciente cu endometrioză, a evaluat nivelul MMP-9 în endometrul eutopic și cel ectopic. În endometrul eutopic au fost constatate niveluri mai mari de MMP-9, comparativ cu endometrul ectopic ($p = 0,05$). În plus, nivelurile de MMP-9 creșteau concomitent cu progresarea maladiei [123].

Koval H. și Olenovych O. (2020) au constatat creșterea activității MMP-2, MMP-9 și MMP-11 în leziunile endometriotice și au concluzionat că detectarea imunohistochimică a MMP-2, MMP-9 și MMP-11 poate servi drept criteriu de intensitate a invazivității inflamației endometriotice [107]. Rezultatele mai multe studii recente au confirmat faptul că MMP-9 poate avea un rol în migrarea celulelor epiteliale endometriale în leziunile endometriotice [103, 123, 128, 220].

Prin facilitarea degradării matricei extracelulare și promovarea inflamației și angiogenezei, aceste metaloproteineze contribuie semnificativ la inițierea și evoluția endometriozei. Studii suplimentare asupra acestor enzime pot oferi perspective importante pentru dezvoltarea unor tratamente mai eficiente.

Expresia ridicată a MMP-2, MMP-9 și MMP-14 indică o activitate intensă de remodelare a matricei extracelulare, favorizând invazia și dezvoltarea leziunilor endometrioze extragenitale. Aceste rezultate susțin ipoteza conform căreia metaloproteinezele matriciale sunt factori-cheie în progresia endometriozei, putând constitui ținte terapeutice potențiale pentru controlul extinderii bolii.

4.4. Caracteristica procesului de tranziție epitelio-mezenchimală în endometrioză

TEM este procesul biologic al modificărilor fenotipice ale celulei de tip epitelial care se transformă în celulă de tip mezenchimal, ceea ce implică reversibilitatea procesului și nu contribuie la confuzie cu o transformare tumorală. La embrion, datorită TEM, celulele cu un fenotip epitelial dobândesc activitate motorie și colonizează noi teritorii [44].

Printre moleculele de adeziune celulară, E-cadherina și N-cadherina au roluri critice în menținerea structurii și funcției normale a țesuturilor. E-cadherina are un rol în adeziunea celulară în celulele epiteliale și N-cadherina este, în general, o proteină mezenchimală care promovează motilitatea celulară [115, 132, 208].

În opinia lui Liu X și coautorii (2018), imunoreactivitatea Vimentinei (în celulele epiteliale) a fost semnificativ crescută în comparație cu endometrul normal, în schimb colorarea cu E-cadherină în componenta epitelială a fost redusă semnificativ în comparație cu endometrul martor. Aceste date sugerează că endometrioza a suferit EMT [124].

În cadrul studiului nostru pacientele cu endometrioză analizate, scorurile TWIST au fost, în general, reduse. Mediana 0 pentru toate cele trei scoruri indică faptul că majoritatea pacientelor nu au prezentat modificări semnificative asociate acestui scor. De asemenea, limitele intervalului intercuartilic confirmă că valorile s-au încadrat în mare parte între 0 și 1 sau 0 și 2, fără o dispersie mare.

Proestling K. și coautorii (2015) au evaluat expresia E-cadherinei (CDH1) și proteinei TWIST1 prin imunohistochimie în țesutul epitelial și stromal la 74 paciente cu endometrioză și 47 fără endometrioză. Expresia TWIST1 epitelial a fost supraexprimată, iar expresia stromală a fost redusă în endometrioză ($p < 0,001$), iar expresia E-cadherinei a fost redusă în leziunile ectopice ($p < 0,001$). Aceste rezultate sugerează că TWIST1 poate fi un regulator important al EMT în endometru și poate contribui la formarea leziunilor endometriozei prin inducerea tranziției EMT. Un semn distinctiv al EMT este pierderea funcțională a expresiei E-cadherinei în celulele epiteliale [161].

Autorii altui studiu au detectat o supraexpresie a TWIST1 în epiteliul țesutului endometriotice, comparativ cu endometrul pacientelor cu endometrioză ($p < 0,001$), și nu a constatat diferențe

semnificative a expresiei stromale TWIST1 [159].

E-cadherina/Vimentina la pacientele din lotul nostru de studiu a prezentat o colorație membranară la nivelul celulelor epiteliale. Intensitatea colorației a fost moderată în 58,06% din cazuri și puternică în 41,93% din cazuri. Procentul celulelor pozitive a fost $\geq 50\%$ în majoritatea cazurilor (77,41%). În lotul investigat, toate cazurile au prezentat imunoexpresie pozitivă pentru E-cadherină/Vimentină, cu valori ale scorului cuprinse între 6 și 9.

Conform datelor literaturii de specialitate, majoritatea cazurilor de endometrioză extragenitală sunt studiate din punct de vedere histologic și histochimic, procesele de invazivitate fiind neglijate, inclusiv și din cauza studiilor insuficiente. Rezultatele cercetărilor recente, dar sporadice, arată că vârsta, localizarea, vechimea, stadiul, profilul hormonal imunohistochimic și al procesului invaziv în momentul diagnosticului reprezintă factori cu rol prognostic, dar fără o implicare terapeutică concretă [13, 75].

În prezent nu există factori de prognostic sau cu potențial agresiv de evaluare a leziunilor endometriozei extragenitale. Potențialul agresiv al acestei maladii este puțin studiat, cele mai multe studii fiind realizate pe model experimental. Astfel, factorii de prognostic, fiind extrem de utili în alte patologii, sunt departe de a fi utilizați ca ținte pentru aprecierea potențialului agresiv și/sau invaziv [13, 75].

Axul SDF-1/CXCR-4. Potențialul agresiv al leziunilor de endometrioză extragenitală, studiat prin investigarea expresiei markerilor imunohistochimici implicați în remodelarea matricei extracelulare, SDF-1, CXCR-4 și a markerilor specifici procesului de tranziție epitelio-mezenchimală, este incomplet elucidat. Din acest motiv, ne-am propus studiul mai multor procese invazive care ar putea avea un potențial rol prognostic și terapeutic în patogeneza endometriozei extragenitale [168].

Este important de menționat rolul axului SDF-1/CXCR-4, având în vedere implicarea sa clară în procesele de invazie și metastazare a multor neoplasme. Este cunoscut că CXCR4 este cel mai exprimat receptor chemokinic din tumorile umane și supraexpresia sa în celulele canceroase corelează cu supraviețuirea, creșterea tumorală, angiogeneza, cu un potențial ridicat de metastazare și rezistență la agenți terapeutici [55, 70].

SDF-1 și CXCR-4 au fost exprimate atât în leziunile de endometrioză, cât și în celulele epiteliale glandulare și celulele mezenchimale ale țesutului endometrial normal, localizate în citoplasmă. Expresiile ambilor markeri în leziunile de endometrioză au fost semnificativ mai mari decât în țesuturile endometriale normale, iar diferențele au fost semnificative statistic.

Nivelurile chiar și moderate ale expresiei chemokininei SDF-1 și a receptorului sau CXCR-4 din focarele de endometrioză vin să confirme rolurile patogenice jucate de acești doi markeri mai ales în progresia acestei boli. Astfel SDF-1 secretat de către celulele stromale își exercită efectul proliferativ asupra epiteliului prin interacțiuni paracrine cu receptorul său CXCR-4, exprimat de către celulele glandulare endometriale. Întrucât tratamentele hormonale au efecte secundare nedorite din cauza inhibării ovulației și a menstruației, iar rezistența la terapiile pe bază de progestativ este frecventă, inhibarea CXCR-4 se poate dovedi a fi o terapie mult mai ținută și mai eficientă pentru endometrioză.

În concluzie, endometrioza este o maladie sistemică și heterogenă. De-a lungul timpului, au

fost propuse numeroase teorii ale patogeniei endometriozei, fără a exista în prezent un consens asupra mecanismului de producere a acestei maladii. Actualmente se consideră că patogeneza endometriozei este multifactorială și multicompartimentală cu o asociere a acestor mecanisme [40, 115, 183, 223]. Conform unei analize recente, există tot mai multe dovezi că factorii hormonal și imunitari creează un micromediu proinflamator care facilitează persistența endometriozei [167].

Standardul de aur actual pentru diagnosticare nu facilitează foarte mult diagnosticul precoce sau evitarea sechelelor pe termen lung. Durerile pelvine sunt cel mai distinct și mai problematic simptom care coincide cu localizarea observată a leziunilor. Efectul complet al maladiei nu este încă pe deplin recunoscut și nu se limitează la pelvis. Majoritatea pacienților cu endometrioză au o formă ușoară și doar 3-4% dintre femei prezintă endometrioză moderată sau severă. Aceste constatări implică un număr semnificativ de pacienți cu impact major medical, social și economic [2, 45, 183].

Abordările moderne în această afecțiune includ identificarea precoce prin diagnosticul clinic, recunoașterea manifestărilor sistemice asociate, utilizarea judicioasă a imagisticii și pe termen lung managementul tuturor aspectelor maladiei. Terapia hormonală și tratamentul chirurgical au ca scop tratamentul maladiei, dar ambele abordări au rate de eșec. Cu o înțelegere îmbunătățită a endometriozei ca afecțiune sistemică, eforturile suplimentare se pot concentra asupra utilizării noilor ținte moleculare, nu numai pentru diagnosticul mai exact al endometriozei, dar și ca modalitate potențială de tratament. Astfel de terapii pot include agenți imunomodulatori, modulatori ai miARN și terapii pe bază de celule stem [199].

Actualmente diagnosticarea precoce și tratamentul adecvat a endometriozei extragenitale necesită o conștientizare sporită a populației și a medicilor generaliști [45, 61, 64, 72, 87, 152, 206]. În plus, în pofida cercetărilor ample de evidențiere a biomarkerilor endometriozei, diagnosticul corect sau excluderea sa clară necesită încă o procedură invazivă (laparoscopie), deoarece multe cazuri sunt asimptomatice sau paucisimptomatice [21, 53].

CONCLUZII GENERALE

1. Examinarea histopatologică a biopsiilor și a materialului postoperator este considerată cea mai adecvată metodă pentru diagnosticarea endometriozei. Această patologie este caracterizată prin prezența glandelor și stromei endometriale, însoțite de inflamație cronică, fibroză, hemoragie veche sau recentă și hemosiderofage.
2. Focarele endometrioze imunohistochimic se caracterizează printr-o expresie crescută a receptorilor pentru estrogen (ER) în celulele stromale, mai intensă comparativ cu endometrul intact, fapt, care potențează extinderea procesului.
3. Metaloproteinaza dependentă de zinc (CD10) este intens exprimată de celulele stromale din focarele ectopice, fapt ce indică utilizarea acesteia în calitate de marker specific de diagnostic al endometriozei.
4. Diminuarea expresiei E-cadherinei și sporirea N-cadherinei indică prezența în focarele de endometrioză a procesului de tranziție epitelio-mezenchimală. Existența acestuia este susținută și de supraexprimarea markerului TWIST în celulele stromale ale focarelor ectopice.
5. În endometrioză, indiferent de localizarea procesului, se atestă supraexpresia metaloproteinazelor matriceale (MMP2, MMP9 și MMP14) ceea ce poate facilita invazia și extinderea procesului.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru diagnosticul endometriozei extragenitale recomandăm evaluarea imunohistochimică a expresiei markerului stromal CD10 și receptorilor hormonal (ER, PR) în endometrul ectopic.
2. Pentru aprecierea potențialului de invazivitate a procesului ectopic recomandăm evaluarea prin dublă imunocolorare pentru E-cadherină/Vimentină.
3. În calitate de ținte terapeutice în tratamentul endometriozei recomandăm evaluarea expresiei receptorului CXCR-4 și factorului de transcripție TWIST.
4. Recomandăm utilizarea următoarelor teste suplimentare de diagnostic al endometriozei: evaluarea conținutului seric al ER, metaloproteinazelor matriceale și CXCR-4.

BIBLIOGRAFIE

1. Abbott J, Hawe J, Clayton R, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod.* 2003; 18(9): 1922-1927.
2. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013; 2013: 242149.
3. Acloque H, Adams M, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto M. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest.* 2009; 119(6): 1438-1449.
4. Adler H, Lewis M, Ng C, Brooks C, Leonardi M, Mikocka-Walus A et al. Social Media, Endometriosis, and Evidence-Based Information: An Analysis of Instagram Content. *Healthcare.* 2024; 12: 121.
5. Agarwal N, Subramanian A. Endometriosis – Morphology, Clinical Presentations and Molecular Pathology. *J Labor Physic.* 2010; 2(1): 1-9.
6. Albertsen H, Ward K. Genes Linked to Endometriosis by GWAS Are Integral to Cytoskeleton Regulation and Suggests That Mesothelial Barrier Homeostasis Is a Factor in the Pathogenesis of Endometriosis. *Reprod Sci.* 2017; 24(6): 803-811.
7. Alcázar J, Guerriero S, Ajossa S, Parodo G, Piras B, Peiretti M et al. Extragenital endometrial stromal sarcoma arising in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2012; 73(4): 265-271.
8. Amălinei C, Căruntu I, Bălan R. Biology of metalloproteinases. *Rom J Morphol Embryol.* 2007; 48(4): 323-334.
9. Amălinei C, Căruntu I, Giușcă S, Bălan R. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51(2): 215-228.
10. Ananias, P., Joao, P. M., Arunima, M. J., Yaqub, S., Turkistani, A., Shah, A., Lubna, M. *Cesarean section: A Potential and Forgotten risk abdominal wall endometriosis.* American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2021, 13(8), 1-9.
11. Andres MP, Arcoverde FV, Souza CC, Fernandes LF, Abrao MS, Kho MR. Extra-Pelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 27(2): 373-389.
12. Aresu L, Benali S, Giannuzzi D, Mantovani R, Castagnaro M, Falomo M. The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis. *J Vet Sci.* 2012; 13(2): 171-177.
13. Ata B, Somigliana E. Endometriosis, staging, infertility, and assisted reproductive technology: time for a rethink. *Reprod BioMed Online.* 2024; 49(1): 103943.
14. Attar E, Bulun S. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril.* 2006; 85(5): 1307-1318.
15. Avădanei R, Căruntu I, Amălinei C, Lozneau L, Balan R, Grigoraș A et al. High variability in MMP2/TIMP2 and MMP9/TIMP1 expression in secondary liver tumors. *Rom J Morphol Embryol.* 2013; 54(3): 479-485.
16. Aydin O. Scar endometriosis - a gynaecologic pathology often presented to the general surgeon rather than the gynaecologist: report of two cases. *Langenbecks Arch Surg.* 2007; 392(1): 105-109.
17. Bagade PV, Guirguis MM. Menstruating from the umbilicus as a rare case of primary umbilical endometriosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2009; 3: 9326.

18. Bagdi P, Niranjani S. Appendicular endometriosis: a case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021; 10(2): 794-796.
19. Bagheri M, Zohre-Vand F, Hamzeie M, Arji Roudsari B. Endometriosis as female reproductive system disorder: mechanisms, diagnosis and clinical management. *Cent Asian J Med Pharm Sci Innov.* 2021; 1(4): 185-193.
20. Bałkowiec M, Maksym R, Włodarski P. The bimodal role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in etiology and pathogenesis of endometriosis (Review). *Mol Med Rep.* 2018; 18(3): 3123-3136.
21. Barbe AM, Berbets AM, Davydenko IS, Koval HD, Yuzko VO, Yuzko OM. Expression and Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis. *J Med Life.* 2020; 13(3): 314-320.
22. Bartley J, Jülicher A, Hotz B, Mechsner S, Hotz H. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(4): 871-881.
23. Basu PA, Kesani AK, Stacy GS, Peabody TD. Endometriosis of the vastus lateralis muscle. *Skeletal Radiol.* 2006; 35(8): 595-598.
24. Batt RE. *A History of Endometriosis*. Springer-Verlag: London Limited, 2011. 25 p.
25. Bennett G, Slywotzky C, Cantera M, Hecht E. Unusual manifestations and complications of endometriosis - spectrum of imaging findings: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(6 Suppl): WS34-46.
26. Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22(4): 320-325.
27. Birkhäuser M, Braendle W, Keller P, Kiesel L, Kuhl H, Neulen J. Recommendations for hormonal contraception. 36th Professional Meeting of the „Zurich Discussion Group”, April 2006. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2007; 47(2): 94-98.
28. Bostancı M, Avcı M, Khurami F, Çaparlar M, Seki A. Primary umbilical endometriosis: Menstruating from the umbilicus. *Turk Arch Dermatol Venereology.* 2017; 51: 101-103.
29. Boyle DP, McCluggage WG. Peritoneal stromal endometriosis: a detailed morphological analysis of a large series of cases of a common and under-recognised form of endometriosis. *J Clin Pathol.* 2009; 62(6): 530-533.
30. Brătilă E, Ionescu O, Badiu D, Berceanu C, Vlădăreanu S, Pop D et al. Umbilical hernia masking primary umbilical endometriosis - a case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2016; 57(2 Suppl): 825-829.
31. Brosens I, Kunz G, Benagiano G. Is adenomyosis the neglected phenotype of an endomyometrial dysfunction syndrome? *Gynecol Surg.* 2012; 9(2): 131-137.
32. Bruner K, Matrisian L, Rodgers W, Gorstein F, Osteen K. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest.* 1997; 99(12): 2851-2857.
33. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009; 360(3): 268-279.
34. Бурлев ВА, Лец НИ. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2001; 1: 25-29.

35. Busard M, van der Houwen L, Bleeker M, Pieters van den Bos I, Cuesta M, van Kuijk C et al. Deep infiltrating endometriosis of the bowel: MR imaging as a method to predict muscular invasion. *Abdom Imaging*. 2012; 37(4): 549-557.
36. Cakmak H, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli U, Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009; 1(2): 429-443.
37. Calagna G, Perino A, Chianetta D, Vinti D, Triolo M, Rimi C et al. Primary umbilical endometrioma: Analyzing the pathogenesis of endometriosis from an unusual localization. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015; 54(3): 306-312.
38. Calderay M, González J, Sánchez C, Lázaro J, Cid M, Camarasa N et al. Extragenital and extrapelvic endometriosis. *Prog Obstet Gynecol*. 2003; 46(12): 548-551.
39. Camboni A, Marbaix E. Ectopic Endometrium: The Pathologist's Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20): 10974.
40. Carsote M, Terzea D, Valea A, Gheorghisan-Galateanu A. Abdominal wall endometriosis (a narrative review). *Int J Med Sci*. 2020; 17(4): 536-542.
41. **Cazacu E**, Zota E, Mărgăritescu C. Procesul de tranziție epitelio-mezenchimală în endometrioza extragenitală. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019; 80(2): 66-70.
42. **Cazacu E**, Zota E, Mărgăritescu C, Niguleanu R, Pretula R. Immunoexpression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. *Mold Med J*. 2020; 63(4): 6-11.
43. **Казакү Е**, Зота Е, Варданян М, Нигуляну Р, Претула Р, Асатурова А и др. Особенности эпителиально-мезенхимального перехода в эктопическом эндометрии у пациенток с экстрагенитальным эндометриозом различной локализации. *Гинекология*. 2024; 26(2): 159-164.
44. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(11): 666-682.
45. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela I, Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M et al. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. *Adv Med*. 2018; 2018: 3461209.
46. Chen M, Zhou Y, Xu H, Hill C, Ewing R, He D et al. Bioinformatic analysis reveals the importance of epithelial-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 8442.
47. Chopra S. *Endometriosis An Enigma*. Taylor & Francis Group: LLC, 2020. 184 p.
48. Christina N, Candrawinata V, Lie H, Godam K. Abdominal wall endometriosis (AWE): Two case reports and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2023; 109: 108495.
49. Chung H, Lee J, Moon H, Hur S, Park M, Wen Y et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril*. 2002; 78(4): 787-795.
50. Clayton R, Hawe J, Love J, Wilkinson N, Garry R. Recurrent pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis: evaluation of laparoscopic excision of residual endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106(7): 740-744.

51. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*. 2002; 77(4): 684-692.
52. Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Aust J Gen Pract*. 2024; 53(1-2): 11-18.
53. Cunha GR. Mesenchymal-epithelial interactions: past, present, and future. *Differentiation*. 2008; 76(6): 578-586.
54. Darash-Yahana M, Pikarsky E, Abramovitch R, Zeira E, Pal B, Karplus R et al. Role of high expression levels of CXCR4 in tumor growth, vascularization, and metastasis. *FASEB J*. 2004; 18(11): 1240-1242.
55. Di Carlo C, Bonifacio M, Tommaselli G, Bifulco G, Guerra G, Nappi C. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium. *Fertil Steril*. 2009; 91(6): 2315-2323.
56. Dong Y, Braden B, Klinger C, Ripolles T, Dietrich C. Ultrasound findings in extragenital endometriosis. *J Ultrason*. 2018; 18: 247-254.
57. Doroftei B, Armeanu T, Maftai R, Ilie O, Dabuleanu A, Condac C. Abdominal Wall Endometriosis: Two Case Reports and Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56(12): 727.
58. Douglas C, Rotimi O. Extragenital endometriosis - a clinicopathological review of a Glasgow hospital experience with case illustrations. *J Obstet Gynaecol*. 2004; 24(7): 804-808.
59. Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The effect of combined surgical-medical intervention on the progression of endometriosis in an adolescent and young adult population. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22(4): 257-263.
60. Dun EC, Wieser FA, Nezhat CH. Pelvic and Extragenital Endometriosis: A Review of the Surgical Management of Deeply Infiltrating Lesions. *J Gynec Surger*. 2013; 29(3): 118-127.
61. *Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology*. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, 2022. 192 p.
62. *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. 2013. 96 p.
63. Esin H, Karaali C, Arican C, Kaya T, Üstün M, Diniz G et al. The importance of extragenital endometriosis for surgeons. *Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2018; 28(3): 220-224.
64. Fedele F, Di Fatta S, Busnelli A, Bulfoni A, Salvatore S, Candiani M. Rare extragenital endometriosis: pathogenesis and therapy. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2022; 49(2): 043.
65. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(5): 1539-1542.
66. Ferrero A, Pinedo A, Fernández-Corona A, Salas J, Hernández-Rodríguez J. Endometriosis extragenital. *Clin Invest Gin Obst*. 2007; 34(1): 6-10.
67. Fischer O, Kaufmann-Reiche U, Moeller C, Fuhrmann U. Effects of dienogest on surgically induced endometriosis in rats after repeated oral administration. *Gynecol Obstet Invest*. 2011; 72(3): 145-151.
68. Fryer J, Mason-Jones A, Woodward A. Understanding diagnostic delay for endometriosis: a scoping review. 2024; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.01.08.24300988v1.full.pdf> [accesat la 02.03.2024].

69. Furusato B, Mohamed A, Uhlén M, Rhim J. CXCR4 and cancer. *Pathol Int.* 2010; 60(7): 497-505.
70. Gaide Chevrionnay H, Selvais C, Emonard H, Galant C, Marbaix E, Henriët P. Regulation of matrix metalloproteinases activity studied in human endometrium as a paradigm of cyclic tissue breakdown and regeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1824(1): 146-156.
71. García JS, Martínez EL, González TR, Pérez MJ, Río JV. Infiltrating endometriosis: diagnostic keys in abdominal ultrasonography. *Radiologia (Engl Ed).* 2021; 63(1): 32-41.
72. Ghidirim G, Mişin I, Rojnoveanu G, Vozian M, Mişina A, Revencu S et al. Appendiceal mucocele due to endometriosis: a case report and literature review. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2015; (4): 43-47.
73. Gomes M, Rosa-e-Silva J, Garcia S, de Sá Rosa-e-Silva A, Turatti A, Vieira C et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium. *Hum Reprod.* 2009; 24(11): 2736-2745.
74. Gong Y. *Endometriosis and Regional Lymph Node Involvement in Animal and Clinical Studies*. Doctoral thesis at the Medical University of Vienna for obtaining the academic degree Doctor of Medical Science. University of Vienna: Vienna, 2012. 39 p.
75. Goshtasebi A, Nematollahzadeh M, Hariri F, Montazeri A. The short form endometriosis health profile (EHP-5): translation and validation study of the Iranian version. *J Ovarian Res.* 2011; 4: 11.
76. Gourgiotis S, Veloudis G, Pallas N, Lagos P, Salemis N, Villias C. Abdominal wall endometriosis: report of two cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2008; 49(4): 553-555.
77. Groisman G, Meir A. CD10 is helpful in detecting occult or inconspicuous endometrial stromal cells in cases of presumptive endometriosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(8): 1003-1006.
78. Guerriero S, Ajossa S, Pagliuca M, Borzacchelli A, Deiala F, Springer S et al. Advances in Imaging for Assessing Pelvic Endometriosis. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(12): 2960.
79. Gupta R, Singh A, Farhat W, Ammar H, Azzaza M, Mizouni A et al. Appendicular endometriosis: A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2019; 64: 94-96.
80. Gupta S, Harlev A, Agarwal A. *Endometriosis. A comprehensive update*. Springer, 2015. 120 p.
81. Haider Z, D'Souza R. Non-contraceptive benefits and risks of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23(2): 249-262.
82. Hakoda K, Yoshimitsu M, Miguchi M, Kohashi T, Egi H, Ohdan H et al. Characteristic findings of appendicular endometriosis treated with single incision laparoscopic ileocelectomy: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 67: 9-12.
83. Harada T. *Endometriosis. Pathogenesis and Treatment*. Springer, 2014. 478 p.
84. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis - a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009; 91(3): 675-681.
85. Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. Depression: an emotional obstacle to seeking medical advice for infertility. *Fertil Steril.* 2010; 94(5): 1817-1821.

86. Hirakawa T, Nasu K, Miyabe S, Kouji H, Katoh A, Uemura N et al. β -catenin signaling inhibitors ICG-001 and C-82 improve fibrosis in preclinical models of endometriosis. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 20056.
87. Hirata T, Koga K, Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: A review. *Reprod Med Biol*. 2020; 19(4): 323-333.
88. Hooghe T. *Biomarkers for Endometriosis. State of the Art*. Springer, 2017. 268 p.
89. Istrate-Ofițeru A, Pirici D, Niculescu M, Berceanu C, Berceanu S, Voicu N et al. Clinical, morphological and immunohistochemical survey in different types of endometriosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018, 59(4):1133–1153.
90. Jana S, Chatterjee K, Ray A, DasMahapatra P, Swarnakar S. Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity by COX-2-PGE2-pAKT Axis Promotes Angiogenesis in Endometriosis. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163540.
91. Jiang W, Roma A, Lai K, Carver P, Xiao S, Liu X. Endometriosis involving the mucosa of the intestinal tract: a clinicopathologic study of 15 cases. *Mod Pathol*. 2013; 26(9): 1270-1278.
92. Johnson N, Hummelshoj L, Adamson G, Keckstein J, Taylor H, Abrao M et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017; 32(2): 315-324.
93. Jubanyik K, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997; 24(2): 411-440.
94. Kassiri Z, Khokha R. Myocardial extra-cellular matrix and its regulation by metalloproteinases and their inhibitors. *Thromb Haemost*. 2005; 93(2): 212-219.
95. Katayama H, Katayama T, Uematsu K, Hiratsuka M, Kiyomura M, Shimizu Y et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod*. 2010; 25(11): 2851-2858.
96. Katsikogiannis N, Tsaroucha A, Dimakis K, Sivridis E, Simopoulos C. Rectal endometriosis causing colonic obstruction and concurrent endometriosis of the appendix: a case report. *J Med Case Rep*. 2011; 5: 320.
97. Ke J, Ye J, Li M, Zhu Z. The Role of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis: A Potential Target. *Biomolecules*. 2021; 11(11): 1739.
98. Keckstein J, Hudelist G, Koninckx P, Keckstein S, Keckstein S. The #Enzian classification for the diagnosis and surgery of endometriosis: a narrative review. *Gynecol Pelvic Med*. 2021; 4: 40.
99. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich U, Sillem M, Oppelt P, Schweppe K et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100(7): 1165-1175.
100. Khaled A, Hammami H, Fazaa B, Zermani R, Ben J, Kamoun M. Primary umbilical endometriosis: a rare variant of extragenital endometriosis. *Pathologica*. 2008; 100(6): 473-475.
101. Khammash MR, Omari AK, Gasaimh GR, Bani-Hani KE. Abdominal wall endometriosis. An overlooked diagnosis. *Saudi Med J*. 2003; 24(5): 523-525.
102. Kleimenova T, Polyakova V, Linkova N, Drobintseva A, Medvedev D, Krasichkov A. The Expression of Kisspeptins and Matrix Metalloproteinases in Extragenital Endometriosis. *Biomedicines*. 2024; 12(1): 94.

103. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M et al. Ovarian endometrioma - risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138(2): 187-193.
104. Коган ЕА, Парамонова НБ, Демура ТА, Файзуллина НМ, Овакимян АС, Адамян ЛВ. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. *Архив патологии.* 2014; 76(6): 37-43.
105. Колотовкина АВ, Калинина ЕА, Коган ЕА. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы). *Гинекология.* 2012; 14(4): 74-79.
106. Koninckx P, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A. An endometriosis classification, designed to be validated. *Gynecol Surg.* 2011; 8: 1-6.
107. Koval HD, Olenovych OA. Role of matrix metalloproteinases in the development of endometriosis in women with infertility. *Pharmac Online.* 2015; 3: 14-18.
108. Köylü A, Ömeroğlu S, Dizakar S, Yiğit F, Demirel M. Histopathologic Examinations and a Research Field of Endometriosis. *GMJ.* 2020; 31: 707-711.
109. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Patologie: Bazele morfologice și fiziopatologice ale bolilor.* Ed. a 9-a. Philadelphia: Elsevier: Saunders, 2015. 1391 p.
110. Kurogochi T, Fujita T, Iida N, Etoh K, Ogawa M, Yanaga K. Chronic abdominal pain, appendiceal mucinous neoplasm, and concurrent intestinal endometriosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2012; 6: 327.
111. Kvaskoff, M., Fan, M., Kathryn L. T., Holly, R. H., Elizabeth, M. P., Lesile F., Stace, A. M. *Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?* Human Reproduction Update, 2015, 21(4), 500–516.
112. Kyama C, Debrock S, Mwenda J, D'Hooghe T. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrin.* 2003; 1: 123.
113. Кузмичев ЛН, Леонов БВ, Смольникова ВЮ, Киндарова ЛБ, Беляева АА. Эндометриоз: этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2001; (2): 8-10.
114. Laganà A, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22): 5615.
115. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells.* 2020; 9(5): 1076.
116. Laskou S, Papavramidis T, Cheva A, Michalopoulos N, Koulouris C, Kesisoglou I et al. Acute appendicitis caused by endometriosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2011; 5: 144.
117. Leconte M, Chouzenoux S, Nicco C, Chéreau C, Arkwright S, Santulli P et al. Role of the CXCL12-CXCR4 axis in the development of deep rectal endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2014; 103: 45-52.
118. Lee Y, Cui L, Fang J, Chern B, Tan H, Chan J. Limited value of pro-inflammatory oxylipins and cytokines as circulating biomarkers in endometriosis - a targeted ,omics study. *Sci Rep.* 2016; 6: 26117.

119. Leite G, Carvalho L, Korkes H, Guazzelli T, Kenj G, Viana A. Scar endometrioma following obstetric surgical incisions: retrospective study on 33 cases and review of the literature. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127(5): 270-277.
120. Lewis M, Baker V, Nezhat C. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2010; 94(6): e81-82.
121. Liane Deligdisch. Hormonal pathology of the endometrium. *Modern Pathology.* 2000; 13(3): 285-294.
122. Liu H, Jiang Y, Jin X, Zhu L, Shen X, Zhang Q et al. CAPN 7 promotes the migration and invasion of human endometrial stromal cell by regulating matrix metalloproteinase 2 activity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 64.
123. Liu H, Wang J, Wang H, Tang N, Li Y, Zhang Y, Hao T. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(10): 13399-13404.
124. Liu X, Zhang Q, Guo S. Histological and Immunohistochemical Characterization of the Similarity and Difference Between Ovarian Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2018; 25(3): 329-340.
125. Londero A, Calcagno A, Grassi T, Marzinotto S, Orsaria M, Beltrami C et al. Survivin, MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2: their impact on survival, implantation, and proliferation of endometriotic tissues. *Virchows Arch.* 2012; 461(5): 589-599.
126. Lukac S, Schmid M, Pfister K, Janni W, Schäffler H, Dayan D. Extragenital endometriosis in the differential diagnosis of non-gynecological diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2022; 119: 361-367.
127. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidis P, Kouroutou P, Tsiamis N et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagn Pathol.* 2013; 8: 194.
128. Madjid T, Ardiansyah D, Permadi W, Hernowo B. Expression of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Endometriosis Menstrual Blood. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(6): 364.
129. Mais V, Ajossa S, Marongiu D, Peiretti R, Guerriero S, Melis G. Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol.* 1995; 86(4 Pt 1): 512-515.
130. Mason B, Chatterjee D, Menias C, Thaker P, Siegel C, Yano M. Encyclopedia of endometriosis: a pictorial rad-path review. *Abdom Radiol (NY).* 2020; 45(6): 1587-1607.
131. Matsuzaki S, Botchorishvili R, Pouly J, Canis M. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in endometriosis: a potentially effective approach for treatment and prevention. *Mol Cell Ther.* 2014; 2: 36.
132. Matsuzaki S, Darcha C, Pouly J, Canis M. Effects of matrix stiffness on epithelial to mesenchymal transition-like processes of endometrial epithelial cells: Implications for the pathogenesis of endometriosis. *Sci Rep.* 2017; 7: 44616.
133. May K, Conduit-Hulbert S, Villar J, Kirtley S, Kennedy S, Becker C. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(6): 651-674.
134. McCluggage WG, Kirk SJ. Pregnancy associated endometriosis with pronounced stromal myxoid change. *J Clin Pathol.* 2000; 53(3): 241-242.

135. Mendez M, Kojima S, Goldman R. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *FASEB J*. 2010; 24(6): 1838-1851.
136. Mettler L, Alkatout I, Kecksteinc J, Meinhold-Heerlein I. *Endometriosis – A Concise Practical Guide to Current Diagnosis and Treatment*. Endo: Press GmbH, 2017. 480 p.
137. Mișin I, Gladun E, Mișina A. Endometrioza peretelui abdominal anterior. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2010; (3): 99-105.
138. Мишин А, Гладун С, Заставницкий Г, Мишин И. Эндометриоз послеоперационного рубца. *Новости хирургии*. 2013; (3): 116-119.
139. Mishin I, Mishina A, Zaharia S, Zastavitsky G. Rectus abdominis endometrioma after caesarean section. *Case Rep Surg*. 2016; 2016: 4312753.
140. Missmer, S. A., Susan, E. H. Donna, S., Robert, L. B., Lynn, M. M., David, J. H. *Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors*. American Journal of Epidemiology, 2004, 160(8), 784–796.
141. Mișina A, Mișin I, Zaharia S, Chemencedji I. Endomitrioza cicatriciei postoperatorii după miomectomie. *Buletin de Perinatologie*. 2016; (1): 137-140.
142. Mișina A, Șcerbatiuc-Condur C, Mișin I. Endometrioza inghinală. *Arta Medica*. 2023; 86(1): 33-38.
143. Mișina A, Șor E, Șcerbatiuc-Condur C, Gheorghița V, Mișin I. Endometrioma of the anterior abdominal wall after caesarean delivery. *Journal of Surgery*. 2023; 19(2): 150-156.
144. Mișina A, Zaharia S, Harea P, Fuior-Bulhac L, Petrovici V, Șor E et al. Endometrioza vulvei și perineului. *Arta Medica*. 2020; (1): 4-8.
145. 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; (3): 122-126.
146. Mișina A, Zaharia S, Șcerbatiuc-Condur C, Gheorghița V, Mișin I. Endometrioza ombilicală. *J Surg*. 2022; 18(2): 110-120.
147. Nezhat C, Khoylou F, Tsuei A, Armani E, Page B, Rduch T et al. The Prevalence of Endometriosis in Patients with Unexplained Infertility. *J Clin Med*. 2024; 13(2): 444.
148. Paramythiotis D, Karlafti E, Tsomidis I, Iraklis G, Malliou P, Karakatsanis A et al. Abdominal wall endometriosis: a case report. *Pan Afr Med J*. 2022; 41: 193.
149. Paramythiotis D, Stavrou G, Panidis S, Panagiotou D, Chatzopoulos K, Papadopoulos V et al. Concurrent appendiceal and umbilical endometriosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014; 8: 258.
150. Parazzini, F., Esposito, G., Tozzi, L., Noli, S., Bianchi, S. *Risk factors for endometriosis: a review of recent literature*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2017, 209, 72-77.
151. Parlatan U, Inanc M, Ozgor B, Oral E, Bastu E, Unlu M et al. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19795.
152. Pascoal E, Wessels J, Aas-Eng M, Abrao M, Condous G, Jurkovic D et al. Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022; 60(3): 309-327.

153. Paşalega M, Mirea C, Vilcea I, Vasile I, Pleşea I, Calotă F et al. Parietal abdominal endometriosis following Cesarean section. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52(1 Suppl): 503-508.
154. Patterson M, Atkinson S, Knäuper V, Murphy G. Specific collagenolysis by gelatinase A, MMP-2, is determined by the hemopexin domain and not the fibronectin-like domain. *FEBS Lett*. 2001; 503(2-3): 158-162.
155. Pearce C, Templeman C, Rossing M, Lee A, Near A, Webb P et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4): 385-394.
156. Печеникова ВА, Акопян РА, Данилова АС, Петровская НН. Эндометриоз послеоперационного рубца: особенности клинического течения, диагностики, лечения и результатов морфологического исследования операционного материала. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022; (3): 21-30.
157. Petraglia F, Vannuccini S, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. An update for endometriosis management: a position statement. *J Endomet Uter Dis*. 2024; 6: 100062.
158. Polyzos N, Fatemi H, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco J et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9: 90.
159. Potlog-Nahari C, Feldman A, Stratton P, Koziol D, Segars J, Merino M et al. CD10 immunohistochemical staining enhances the histological detection of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004; 82(1): 86-92.
160. Proestling K, Birner P, Balendran S, Nirtl N, Marton E, Yerlikaya G et al. Enhanced expression of the stemness-related factors OCT4, SOX15 and TWIST1 in ectopic endometrium of endometriosis patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14(1): 81.
161. Proestling K, Birner P, Gamperl S, Nirtl N, Marton E, Yerlikaya G et al. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and upregulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 75.
162. Quesada J, Härmä K, Reid S, Rao T, Lo G, Yang N et al. Endometriosis: A multimodal imaging review. *Eur J Radiol*. 2023; 158: 110610.
163. Ramaswamy A, Manjunatha H. Post-salpingectomy Endometriosis. *J Lab Physicians*. 2009; 1(2): 84-85.
164. Ranjbaran J, Farimani M, Tavalani H, Ghorbani M, Karimi J, Poormonsefi F et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and MMP9/NGAL complex activity in women with PCOS. *Reproduction*. 2016; 151(4): 305-311.
165. Rîvneac V, Gudumac V, Rîvneac E, Pretula R, Grecichina E. Localizarea electron- histo- chimică a collagenazei în ficat. *Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu”*. 2008; 9(1): 53-55.
166. Rogers P, D’Hooghe T, Fazleabas A, Gargett C, Giudice L, Montgomery G et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci*. 2009; 16(4): 335-346.
167. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment [version 1; peer review: 4 approved] *F1000Research*. 2019, 8(F1000 Faculty Rev): 529.

168. Roman H, Loisel C, Resch B, Tuech J, Hochain P, Leroi A et al. Delayed functional outcomes associated with surgical management of deep rectovaginal endometriosis with rectal involvement: giving patients an informed choice. *Hum Reprod.* 2010; 25(4): 890-899.
169. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 24. The investigation and management of endometriosis. *RCOG*, 2006. 14 p.
170. Ruiz A, Salvo V, Ruiz L, Báez P, García M, Flores I. Basal and steroid hormone-regulated expression of CXCR4 in human endometrium and endometriosis. *Reprod Sci.* 2010; 17(10): 894-903.
171. Ruiz-Rivera A, Monteiro J, Colon-Caraballo M, Echevarria M, Fazleabas A, Flores I. CXCR4-CXCL12 axis in proliferation, migration, and invasion of endometriosis (LB850). *FASEB.* 2014; 28 (S1): LB850.
172. Saare M. *Molecular Profiling of Endometriotic Lesions and Endometria of Endometriosis Patients.* University of Tartu, 2016. 94 p.
173. Samartzis E, Fink D, Stucki M, Imesch P. Doxycycline reduces MMP-2 activity and inhibits invasion of 12Z epithelial endometriotic cells as well as MMP-2 and -9 activity in primary endometriotic stromal cells in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019; 17(1): 38.
174. Santos B, Gareis L, Brayer S, Recchia M. Extragenital Pelvic Endometriosis with Acute Intestinal Obstruction Presentation in a Postmenopausal Woman. Case Report. *Rev Argent Coloproct.* 2021; 32(3): 100-102.
175. Sapkota Y, Vivo I, Steinhorsdottir V, Fassbender A, Bowdler L, Buring J et al. Analysis of potential protein-modifying variants in 9000 endometriosis patients and 150000 controls of European ancestry. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 11380.
176. Schipper E, Nezhat C. Video-assisted laparoscopy for the detection and diagnosis of endometriosis: safety, reliability, and invasiveness. *Int J Womens Health.* 2012; 4: 383-393.
177. Schlaff W, Carson S, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril.* 2006; 85(2): 314-325.
178. Schupp D, Huck B, Sykora J, Flechtenmacher C, Gorenflo M, Koch A et al. Right ventricular expression of extracellular matrix proteins, matrix-metalloproteinases, and their inhibitors over a period of 3 years after heart transplantation. *Virchows Arch.* 2006; 448(2): 184-194.
179. Schweppe K, Rabe T, Langhardt M, Woziwodzki J, Petraglia F, Kiesel L. Endometriosis – Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Options for Clinical and Ambulatory Care. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2013; 10 (Sonderheft 1), 102-119.
180. Seitz C, Gerlinger C, Faustmann T, Strowitzki T. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study. *Fertil Steril.* 2009; 92(3): S107.
181. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24(11): 2729-2735.
182. Serrano-Gomez S, Maziveyi M, Alahari S. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Mol Cancer.* 2016; 15: 18.
183. Signorile P, Baldi A, Viceconte R, Ronchi A, Montella M. Pathogenesis of Endometriosis: Focus on Adenogenesis-related Factors. *In Vivo.* 2023; 37(5): 1922-1930.

184. Signorile P, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009; 28(1): 49.
185. Signorile P, Petraglia F, Baldi A. Anti-mullerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014; 33(1): 46.
186. Simionescu C, Cernea N, Mărgăritescu C, Georgescu C. *Patologia corpului uterin*. Editura Medicală Universitară; Craiova, 2012. 904 p.
187. Slaiki S, Jamor J. Endometriosis of the rectus abdominis muscles: a rare case of dual location. *J Surg Case Rep.* 2020; 9: 1-3.
188. Smith BN, Bhowmick NA. Role of EMT in Metastasis and Therapy Resistance. *J Clin Med.* 2016; 5(2): 17.
189. Smith K, He L, Adhya J, Ercolano L. Intramuscular endometriosis of the forearm: a case report. *Skeletal Radiol.* 2024. Epub ahead of print.
190. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19): 10554.
191. Son H, Moon A. Epithelial-mesenchymal Transition and Cell Invasion. *Toxicol Res.* 2010; 26(4): 245-252.
192. Sotnikova NY, Antsiferova YS, Posiseeva LV, Shishkov DN, Posiseev DV, Filippova ES. Mechanisms regulating invasiveness and growth of endometriosis lesions in rat experimental model and in humans. *Fertil Steril.* 2010; 93(8): 2701-2705.
193. Spinale F, Coker M, Heung L, Bond B, Gunasinghe H, Etoh T et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation.* 2000; 102(16): 1944-1949.
194. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chişinău: Şcoala de Menegement în Sănătate Publică, 2009. 186 p.
195. Strayer D, Saffitz J. *Rubin Patologie: Mecanismele bolilor umane*. Ediția a 8-a. Hipocrate, 2023. 1700 p.
196. Sumathi VP, McCluggage WG. CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis. *J Clin Pathol.* 2002; 55(5): 391-392.
197. Şcerbatiuc-Condur C, Şor E, Mişina A, Mişin I. Endometrioza hepatobiliară. *Buletin de Perinatologie.* 2020; (1): 58-65.
198. Şcerbatiuc-Condur C, Şor E, Mişina A, Mişin I. Pneumotoraxul catamenial. *Buletin de Perinatologie.* 2019; (4): 62-71.
199. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021; 397(10276): 839-852.
200. Ткаченко ЭР. *Комбинированное лечение распространенных форм наружного генитального эндометриоза и его влияние на иммунную систему*. Автореф. дис. доктора медицинских наук. Москва, 1995. 23 с.

201. Terada S, Miyata Y, Nakazawa H, Higashimori T, Arai T, Kikuchi Y et al. Immunohistochemical analysis of an ectopic endometriosis in the uterine round ligament. *Diagn Pathol*. 2006; 1: 27.
202. Thapa A, Kumar A, Gupta S. Abdominal Wall Endometriosis: Report Of A Case And How Much We Know About It? *Int J Surgery*. 2006; 9(2): 78046954.
203. Tinneberg H, Tuttlies F, Berkes E, Krombach G, Hackethal A, Konrad L et al. Classification of Endometriosis. In: *Endometriosis. Pathogenesis and Treatment* (ed. Harada T). Springer, 2014, p. 341-362.
204. Turley E, Veiseh M, Radisky D, Bissell M. Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition--does cellular plasticity fuel neoplastic progression? *Nat Clin Pract Oncol*. 2008; 5(5): 280-290.
205. Ueda M, Yamashita Y, Takehara M, Terai Y, Kumagai K, Ueki K et al. Survivin gene expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7): 3452-3459.
206. Uzan C, Cortez A, Dufournet C, Fauvet R, Siffroi J, Daraï E. Eutopic endometrium and peritoneal, ovarian and bowel endometriotic tissues express a different profile of matrix metalloproteinases-2, -3 and -11, and of tissue inhibitor metalloproteinases-1 and -2. *Virchows Arch*. 2004; 445(6): 603-609.
207. Vacaroiu I, Balcangiu-Stroescu A, Stanescu-Spinu I, Balan D, Georgescu M, Greabu M et al. Chronic Pelvic Puzzle: Navigating Deep Endometriosis with Renal Complications. *J Clin Med*. 2023; 13(1): 220.
208. Van Patten K, Parkash V, Jain D. Cadherin expression in gastrointestinal tract endometriosis: possible role in deep tissue invasion and development of malignancy. *Mod Pathol*. 2010; 23(1): 38-44.
209. Veda P, Srinivasaiah M. Incisional endometriosis: diagnosed by fine needle aspiration cytology. *J Lab Physicians*. 2010; 2(2): 117-120.
210. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. Extragenital endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010; 53(2): 449-466.
211. Vercellini, P., Buggio, L., Frattaruolo, M. P., Borghi, A., Dridi, D., Somigliana, E. *Medical treatment of endometriosis-related pain*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018, 51, 68-91.
212. Vercellini, P., Somigliana, E., consonni, D., Frattaruolo, M. P. Giorgi, O. D., Fedele, L.. *Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: Iatrogenic damage or placebo effect?* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 218(3), 290-299.
213. Vigano P, Candiani M, Monno A, Giacomini E, Vercellini P, Somigliana E. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Hum Reprod*. 2018; 33(3): 347-352.
214. Wang Y, Nicholes K, Shih I. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol*. 2020; 15: 71-95.
215. Weigel M, Krämer J, Schem C, Wengers A, Alkatout I, Jonat W et al. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160(1): 74-78.
216. Woodward P, Sohaey R, Mezzetti T. Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2001; 21(1): 193-216.

217. Wu M, Shoji Y, Wu M, Chuang P, Lin C, Huang M et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol.* 2005; 167(4): 1061-1069.
218. Xin L, Hou Q, Xiong Q, Ding X. Association between matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015; 3(4): 559-565.
219. Xiong Y, Liu Y, Xiong W, Zhang L, Liu H, Du Y et al. Hypoxia-inducible factor 1 α -induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis. *Hum Reprod.* 2016; 31(6): 1327-1338.
220. Yang M, Jiang C, Chen H, Nian Y, Bai Z, Ha C. The involvement of osteopontin and matrix metalloproteinase-9 in the migration of endometrial epithelial cells in patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13: 95.
221. Yang YM, Yang WX. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Oncotarget.* 2017; 8(25): 41679-41689.
222. Ye H, He Y, Wang J, Song T, Lan Z, Zhao Y et al. Effect of matrix metalloproteinase promoter polymorphisms on endometriosis and adenomyosis risk: evidence from a meta-analysis. *J Genet.* 2016; 95(3): 611-619.
223. Ye H, Shen C, Quan Q, Xi M, Li L. Endometriosis of the skeletal muscular system (ESMS): a systematic review. *BMC Womens Health.* 2023; 23(1): 37.
224. Ye X, Weinberg R. Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. *Trends Cell Biol.* 2015; 25(11): 675-686.
225. Young S, Burns M, DiFrancesco L, Nezhat A, Nezhat C. Diagnostic and treatment guidelines for gastrointestinal and genitourinary endometriosis. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017; 18(4): 200-209.
226. Zaharia S. *Endometrioza cicatricei postoperatorii: optimizarea diagnosticului și tratamentului.* Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2020. 207 p.
227. Zaharia S. *Endometrioza cicatricei postoperatorii: optimizarea diagnosticului și tratamentului.* Rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2020. 26 p.
228. Zaharia S, Mișina A, Mișin I. Endometrioza cicatricei postoperatorii complicată cu hemoragie externă: prezentare de caz. *MJHS.* 2018; 15(1): 93-101.
229. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1244-1256.
230. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-uterus>
231. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale a domnului Cazacu Eugeniu, cu tema: „*Studiul histologic și imunohistochimic al procesului de invazivitate din endometrioza extragenitală*”, realizată în cadrul Catedrei de Patologie disciplina Morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”.

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Казакү Е.,** Зота Е., Варданян М.А., Нигуляну Р., Претула Р., Асатурова А.В., Ежова Л.С., Бадлаева А.С. Особенности эпителиально-мезенхимального перехода в эктопическом эндометрии у пациенток с экстрагенитальным эндометриозом различной локализации. In: *Гинекология*. 2024;26(2):159-164. <https://doi.org/10.26442/20795696.2024.2.202799>
2. Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А., Варданян М.А., **Казакү Е.В.,** Претула Р.В. Эндометриоз передней брюшной стенки и рубца после кесарева сечения: два клинических случая. Медицинский оппонент 2024; 24 (4):13-17. ISSN 2713-0444 (online).

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

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

3. **Cazacu E.,** Zota Er., Mărgăritescu Cl. Procesul de tranziție epitelio-mezenchimală în endometrioza extragenitală. In: *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2019; 2(80): 66-70. ISSN 1729-8687.
4. **Cazacu E.,** Zota Er., Mărgăritescu Cl., Niguleanu R., Pretula R. Immunoexpression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. *Moldovan Medical Journal*. 2020; 4(63): 6-11. ISSN 2537-6381.
5. **Cazacu E.,** Zota Er., Mărgăritescu Cl. Particularități histopatologice și evaluarea imunohistochemică a procesului de invazivitate în endometrioza extragenitală. *Akados*. 2025; 1(76): 68-76. E-ISSN 2587- 3687. <https://doi.org/10.52673/18570461>

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

6. **Cazacu E.,** Zota Er., Margaritescu Cl. Peculiarities of extragenital endometriosis. În: *The 14th National Symposium of Microscopic Morphology with international participation Romania, Tîrgu Mureș*; 2016, pp. 24.
7. **Cazacu E.,** Zota Er. Study of epitelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of extragenital endometriosis. În: *Annual Scientific Conference of Scientific staff – teachers, PhD, master, residents and students Nicolae Testemițanu State University of Me-*

dicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, Chişinău; 2017.

8. **Cazacu E.**, Zota Er., Margaritescu Cl. Study of the epithelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of gastrointestinal tract endometriosis. În: *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors "MedEspera" Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*; 2018, pp. 177.
 9. **Cazacu E.**, Zota Er., Study of epithelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of extragenital endometriosis. În: *Annual Scientific Conference of Scientific staff – teachers, PhD, master, residents and students, Chişinău, Republic of Moldova*; 2018, p. 84.
 10. **Cazacu E.** Role of matrix metalloproteinases in immunohistochemical assessment of the invasiveness potential of extragenital endometriosis. În: *The USCAP 108 Th Annual Meeting, National Harbor, Maryland, USA*; 2019, p. 31-32.
 11. **Cazacu E.**, Zota Er., Vataman V., Pretula R. Epithelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of gastrointestinal tract endometriosis. În: *Abstract Book. The 8 th International Medical Congress for Students and Young Doctors, Chişinău, Republic of Moldova*; 2020, pp. 248-249.
 12. **Cazacu E.**, Zota Er., Margaritescu Cl., Niguleanu R., Pretula R. Immunoexpression of matrix metalloproteinase MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. In: *The Moldovan Medical Journal. The 75th anniversary of Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova (1945-2020)*; 2020, pp. 6
 13. **Cazacu E.**, Zota Er., Margaritescu Cl., Parnov M. Imunoexpresia matrix metaloproteinelor MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-14 în endometrioza extragenitală în comparație cu endometrul eutopic. În: *Al XVII-lea Simpozion Național al Societății Române de Morfologie, Craiova, România*; 2021, pp. 39.
 14. **Cazacu E.**, Zota Er., Parnov M., Margaritescu Cl. Expression an role of the SDF-1 factor and the CXCR4 receptor in the process of invasion from extragenital endometriosis. În: *Al XVIII-lea Simpozion Național al Societății Române de Morfologie, Craiova, România*; 2022, pp. 14.
 15. **Cazacu E.**, Zota Er., Parnov M., Margaritescu Cl. Investigation of the E-cadherin/N-cadherin/Vimentin/Twist profile in extragenital endometriosis. În: *Al XIX-lea Simpozion Național al Societății Române de Morfologie, Craiova, România*; 2024, pp. 64.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 - 16. **Cazacu E.**, Zota Er., Melnic E., Pretula R., Niguleanu R. Utilizarea testelor imunohistochemice pentru diagnosticul endometriozei extragenitale. Cerere de inovație, nr. 6184. 2024.02.09.
 - **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

Internaționale

17. **Cazacu E.**, Zota Er., Margaritescu Cl. Peculiarities of extragenital endometriosis. *The 14th National Symposium of Microscopic Morphology with international participation Romania, Tîrgu Mureş 04-06 May 2016.*
18. **Cazacu E.**, Zota Er., Margaritescu Cl., Parnov M. Imunoexpresia matrix metaloproteinelor MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-14 în endometrioza extragenitală în comparație cu

endometrul eutopic. În: *Al XVII-lea Simpozion Național al Societății Române de Morfologie România*, Craiova 06-09 octombrie 2021.

19. **Cazacu E.**, Zota Er., Parnov M., Margaritescu Cl. Expression an role of the SDF-1 factor and the CXCR4 receptor in the process of invasion from extragenital endometriosis. *Al XVIII-lea Simpozion Național al Societății Române de Morfologie, România*, Craiova 12-15 octombrie 2022.
20. **Cazacu E.**, Zota Er., Parnov M., Margaritescu Cl. Investigation of the E-cadherin/N-cadherin/Vimentin/Twist profile in extragenital endometriosis. În: *Al XIX-lea Simpozion Național al Societății Române de Morfologie, România*, Craiova 29 mai – 1 iunie 2024.

Naționale

21. **Cazacu E.**, Zota Er., Study of epithelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of extragenital endometriosis. *Annual Scientific Conference of Scientific staff – teachers, PhD, master, residents and students, Republic of Moldova*. Chișinău 15-19 octombrie 2018.
22. **Cazacu E.** Studiul imunohistochimic în procesul de invazivitate din endometrioza extragenitală. *Conferința națională științifico-practică cu participare internațională „Istorie, actualități și perspective ale serviciului de anatomie patologică din Republica Moldova”*, Chișinău 07 februarie 2025.

• **Participări cu postere la foruri științifice:**

internaționale

23. **Cazacu E.**, Zota Er., Margaritescu Cl. Study of the epithelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of gastrointestinal tract endometriosis. *The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors “MedEspera” Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*. Chișinău 3-5 May 2018.
24. **Cazacu E.** Role of matrix metalloproteinases in immunohistochemical assessment of the invasiveness potential of extragenital endometriosis. *The USCAP 108 Th Annual Meeting, National Harbor, USA*. Maryland 16-21 March 2019.
25. **Cazacu E.**, Zota Er., Vataman V., Pretula R. Epithelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of gastrointestinal tract endometriosis. *The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, Chișinău, Republic of Moldova*, 7-9 May 2020.

Naționale

26. **Cazacu E.**, Zota Er. Study of epithelio-mesenchymal transition process in the pathogenesis of extragenital endometriosis. *Annual Scientific Conference of Scientific staff – teachers, PhD, master, residents and students Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*, Chișinău, 2017.
27. **Cazacu E.**, Zota Er., Margaritescu Cl., Niguleanu R., Pretula R. Immunoexpression of matrix metalloproteinase MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. *Congresul aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, Republica Moldova, Chișinău, 20-23 octombrie 2020.



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6184**

Pentru inovația cu titlul
**UTILIZAREA TESTELOR
IMUNOHISTOCHIMICE PENTRU
DIAGNOSTICUL ENDOMETRIOZEI
EXTRAGENITALE**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**CAZACU Eugeniu, ZOTA Eremei,
MELNIC Eugen, PRETULA Ruslan,
NIGULEANU Radu**



09 februarie 2024


(Semnătura autorizată)



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF "Nicolae Testemițanu" din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2024



ACTUL nr. 25

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „UTILIZAREA TESTELOR IMUNOHISTOCHIMICE PENTRU DIAGNOSTICUL ENDOMETRIOZEI EXTRAGENITALE”
2. Autori: CAZACU Eugeniu doctorand, ZOTA Eremei dr.hab. în șt. med., prof. univ., MELNIC Eugen dr. hab. în șt. med., conf. univ., PRETULA Ruslan dr. în șt. med., conf. univ., NIGULEANU Radu dr. șt. med., conf. univ.
3. Numărul inovației: Nr. 6184 din 09 februarie 2024
4. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2024
5. Eficacitatea implementării: Implementarea acestei metode permite creșterea calității stabilirii diagnosticului de endometrioză extragenitală. Metoda se recomandă în special medicilor anatomopatologi care dispun de metode imunohistochimice.
6. Rezultatele: Implementarea acestei metode permite stabilirea diagnosticului corect de endometrioză extragenitală.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ

Elena RAEVSCHI

Director
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Andrei UNCUȚA

Stefan

UMF

UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
ȚIRGU MUREȘ

**Al XIV-lea Simpozion Național de Morfologie Microscopică
cu participare internațională**

4-6 mai 2016

Țirgu Mureș



CERTIFICAT DE PARTICIPARE

Dr. Eugeniu CAZACU

*A participat la ediția a XIV-a a Simpozionului Național
de Morfologie Microscopică cu participare internațională.*

*Acest simpozion a fost creditat de către Colegiul Medicilor din România
cu 12 credite EMC, conform adresei nr. 3403/27/04/2016.*

Coordonator Simpozion
Prof. univ. dr. Angela Borda

Rector
Prof. dr. Leonard Azamfirei



No. 0097/06.05.2016





UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui Eugeniu Caracu

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

18-21 octombrie 2016

12 ore
de educație medicală continuă



George Rojnoyeanu,
prorector pentru activitate științifică,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

CERTIFICAT

DE PARTICIPARE

Se acordă Dnei/Dlui Eugeniu Caracul

pentru participare activă la Zilele Universității
și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților
16-20 octombrie 2017

12 ore
de educație medicală continuă



DEPARTAMENT RELAȚII INTERNAȚIONALE

400349, Cluj-Napoca, România
str. L. Pasteur nr. 4, et. 3
Tel: +40-264-597256 int. 2197
+40-374-834178
Fax: +40-264-597257
E-mail: dri@umfcluj.ro

www.umfcluj.ro



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



Nr. 1814/29.06.2018

Cluj-Napoca, 29 iunie 2018

ADEVERINȚĂ DE STAGIU

Prin prezenta se adeverește că **Domnul Asistent universitar Dr. Eugeniu Cazacu** de la **Catedra de Morfopatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău**, bursier al Statului Român, conform Ordinului Ministrului Educației Naționale nr. 5694/22.12.2017, a efectuat un stagiul la disciplina noastră în luna iunie 2018.

Domnul Asist. Dr. Eugeniu Cazacu a participat la activitatea didactică și științifică și a luat contact cu metodele de predare și de evaluare a cunoștințelor studenților.

În timpul acestui stagiul, Domnul Asist. Dr. Eugeniu Cazacu a dat dovadă de seriozitate, punctualitate și dorință de perfecționare, implicându-se foarte activ în activitățile noastre didactice și de cercetare.

Conf. Dr. Doinița Crișan

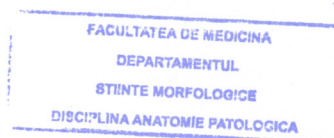
Șef de disciplină – Disciplina Anatomie patologică

Facultatea de Medicină

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca

Semnătura, ștampila disciplinei

Conf. Dr. **DOINIȚA CRIȘAN**
medic primar anatomopatolog
cod 334181





UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

DIPLOMĂ

DE ONOARE

Se decernează Dnei/Dlui

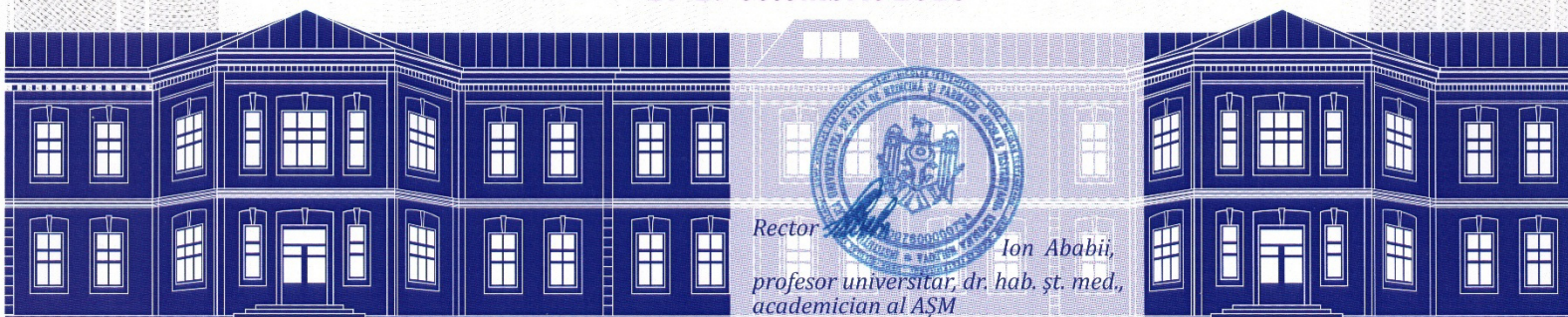
Cazacu Eugeniu

pentru prezentarea lucrării

*„Studiul procesului de tranziție epitelio-
mezenchimală în patogeniza endometriozei extragenitale”*

în cadrul Conferinței științifice anuale a cadrelor științifico-didactice,
doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților

17-19 octombrie 2018



Rector

Ion Ababii,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM



NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA



MEDICAL STUDENTS
AND RESIDENTS ASSOCIATION

7th

International Medical Congress
for Students and Young Doctors
MedEspera



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that
Eugeniu Cazacu

as attended the „**Molecular Biology Technologies and Their Usefulness**” workshop, during
the 7th edition of *MedEspera* International Congress for Students and Young Doctors,
held on May 3-5, 2018, Chisinau, Republic of Moldova

Medicine • Dentistry • Pharmacy • Public Health • Medicine • Dentistry • Pharmacy • Public Health

Series MMX, Code XVIII, No 7206, 20 Credits

Gheorghe Rojnovanu
MD, PhD, Professor,
Vice-Rector for Scientific Activity

Valeria Turcan
Head of Organizing Committee

Gheorghe Buruiană
President of MSRA



Association of Medical
Students and Residents



MINISTRY OF HEALTH
LABOUR AND SOCIAL PROTECTION



NICOLAE TESTEMITANU
State University of Medicine
and Pharmacy of the Republic of Moldova

8th International Medical Congress For Students and Young Doctors

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

Eugeniu Cazacu

has attended the 8th edition of MedEspera International Congress for
Students and Young Doctors, Chisinau, Republic of Moldova,
AS AN ACTIVE PARTICIPANT, WITH SCIENTIFIC PAPER:

**EPITHELIO-MESENCHYMAL TRANSITION PROCESS IN THE
PATHOGENESIS OF EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS**

Stanislav Groppa
Vice-Rector for Scientific Activity
MD, PhD, Professor
Academician

Olga Clipii
Head of Organizing Committee

Gheorghe Barulă
President of MSRA



SPONSOR GENERAL

bredent
— MOLDOVA —

Series MMX. Code XX. Nr. 6257. 25 Credits

108TH ANNUAL MEETING
UNLOCKING
YOUR **INGENUITY**

MARCH 16-21, 2019

**GAYLORD NATIONAL RESORT & CONVENTION CENTER
NATIONAL HARBOR, MARYLAND**

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The United States and Canadian Academy of Pathology certifies that

Eugeniu Cazacu

has participated in the live activity titled **USCAP 2019 Annual Meeting**
held March 16-21, 2019 in National Harbor, Maryland

David B. Kaminsky

David B. Kaminsky, M.D., FIAC
Executive Vice President
United States and Canadian Academy of Pathology

2019

936 BROAD STREET
SUITE 106
AUGUSTA, GA 30901

 **USCAP**
Creating a Better Pathologist



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

CERTIFICAT

Se acordă

Eugeniu Cazacu

pentru participare la

CONGRESUL
CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A
DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”



Chișinău, Republica Moldova

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Congresului

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppa

Stanislav Groppa,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Congresului

Seria MMX Cod XX Nr. 11817

Manifestarea a fost cuantificată cu 30 de credite de educație medicală continuă,
conform Dispoziției nr. 461d din 12.10.2020 a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM.



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE MORFOLOGIE (S.R.M.)
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA

D I P L O M Ă

Se acordă D-nei/D-lui cu ocazia participării la

AL XVII-lea Simpozion Național de Morfologie Microscopică, cu participare internațională,

în conformitate cu **Adresa Colegiului Medicilor din România Nr. 13619/07.10.2021.**

Credite Educație Medicală Continuă obținute:

- Curs presimpozion – **6** credite EMC;
- Participare simpozion – **18** credite EMC.

Data:
09.10.2021

Președinte S.R.M.,
Prof. univ. dr. Claudiu Mărgăritescu



CRAIOVA
06-09 OCT
2021



ROMANIAN SOCIETY OF MORPHOLOGY (R.S.M.)
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF CRAIOVA



CERTIFICATE

Awarded to:

Eugeniu Cazacu

for attending the

***XVIIIth National Symposium of Microscopic Morphology with
international participation.***

In accordance with the Romanian College of Physicians Addres No. 8254/ 04.10.2022

24 CME credits - symposium attendance

R.S.M. President,
Prof. Claudiu MĂRGĂRITESCU, MD, PhD



CRAIOVA
October 12-15, 2022

No. 23/15.10.2022

ROMANIAN SOCIETY OF MORPHOLOGY (R.S.M.)
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF CRAIOVA

CERTIFICATE

Awarded to:

Cazacu Eugeniu

for attending the

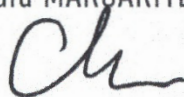
XIXth National Symposium of Microscopic Morphology

with international participation.

In accordance with the Romanian College of Physicians Address No. 4373/27.05.2024

24 CME credits - symposium attendance

R.S.M. President,
Prof. Claudiu MĂRGĂRITESCU, MD, PhD



CRAIOVA

No. 27/01.06.2024

29.05-01.06.2024



Instituția Medico-Sanitară
Publică Institutul Oncologic



Societatea Științifico-Practică
a Oncologilor din Republica Moldova



Societatea Națională de Patologie
din Republica Moldova

CERTIFICAT

Se acordă Dlui/Dnei Caracu Eugeniu
pentru participare la Conferința Națională Științifico-Practică cu participare internațională

“Istoria, actualități și perspective ale serviciului de anatomie patologică din Republica Moldova”

consacrată la 101 ani de la nașterea profesoarei Iraida IACOVLEVA,
un pilon al anatomiei patologice în oncologie

IMSP Institutul Oncologic, 7 februarie 2025
Acreditarea: 3 Credite de Educație Medicală Continuă



Serie MAP Cod XXV Nr. 101

Director Instituția Medico-Sanitară
Publică IMSP Institutul Oncologic,
doctor în medicină, conf. univ.
Ruslan BALTAGA

Președinte al Societății Științifico-
Practice a Oncologilor, doctor
habilitat în medicină, conf. univ.
Victor EFTODII

Președinte al Societății Naționale
de Patologie, doctor habilitat în
medicină, conf. univ.
Eugen MELNIC

Informații personale

Nume/Prenume Cazacu Eugeniu Vasile
Adresa Strada Grenoble 259/8, ap. 26
mun. Chișinău, Republica Moldova
Cod poștal MD2072
Telefon +37369795695
e-mail cazacu.eugeniu.vasile@gmail.com
sex Masculin
Data nașterii 18 ianuarie 1985
Naționalitatea Moldovean



Experiența profesională

1 august 2013 – Prezent	Asistent universitar, Catedra de patologie disciplina morfopatologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” str. Nicolae Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova, MD 2025
1 august 2013 – Prezent	Medic specialist anatomopatolog, secția morfopatologie, IMSP Institutul Oncologic, str. Nicolae Testemițanu 30, Chișinău, Republica Moldova, MD2025
2016 – Prezent	Medic specialist anatomopatolog și citolog IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, str. Constantin Vîrnav 13, Chișinău, Republica Moldova, MD25
2018 – Prezent	Medic specialist anatomopatolog IMSP Spitalul Clinic Republican, str. Nicolae Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova, MD2025
2013 – 2020	Medic specialist anatomopatolog IMSP Spitalul de Stat, str. Drumul Viilor 34, Chișinău, Republica Moldova, MD2021

Educație și formare

2016 - 2021	Studii doctorale în științe medicale programul de doctorat 311.02 – Anatomie Patologică, Catedra de patologie disciplina morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
4.11.2010 – 14.06.2013	Rezidențiat, specialitatea Morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
1.09.2004 – 14.06.2010	Facultatea Medicină Generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
1.09. 2000 – 25. 06. 2003	Liceul cu profil real pe lângă Colegiul de Medicină, Bălți, Republica Moldova Limba Română, Chimie, Engleză, Matematică, Istorie

Stagieri și instruiri

04.11.2013- 22.11.2013	„Psihopedagogia Învățământului Superior”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
25.11.2020-29.10.2021	Modulul psihopedagogic, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
01.06.2018 – 29.06.2018	Stagiu de perfecționare la disciplina Anatomie patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj, România
07.10.2019 – 18.10.2019	Curs introductiv în Citologia Ginecologică, Sud Vest Centru Regional de Instruire în Citologie, Bristol, Marea Britanie
19.10.2019 – 25.10.20219	Curs de instruire în citologia ginecologică a medicilor citopatologi și tehnicienilor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
2.11.2020 – 6.11.2020	Curs de instruire în actualizarea practică a histopatologiei ginecologice
12.11.20220 – 20.11.2020	Curs de instruire în citologia cervicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Aptitudini și competențe personale

Limba maternă	Română																				
Limbi străine cunoscute	Rusa, Engleza																				
Autoevaluare	<table><tr><td>Înțelegere</td><td></td><td>Vorbire</td><td></td><td>Scriere</td></tr><tr><td>Ascultare</td><td>Citire</td><td>Participare la conversație</td><td>Discurs oral</td><td></td></tr><tr><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td><td>B2</td><td>B1</td></tr><tr><td>C2</td><td>C1</td><td>C2</td><td>C1</td><td>B1</td></tr></table>	Înțelegere		Vorbire		Scriere	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral		B2	B2	B2	B2	B1	C2	C1	C2	C1	B1
Înțelegere		Vorbire		Scriere																	
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral																		
B2	B2	B2	B2	B1																	
C2	C1	C2	C1	B1																	
Nivel european																					
Limba engleză																					
Limba rusă																					
	Niveluri: A1/2: Utilizator elementar - B1/2: Utilizator independent - C1/2: Utilizator experimentat Cadrul european comun de referință pentru limbi străine																				
Competențe și abilități sociale	O bună capacitate de comunicare dobândită prin formarea în cadrul carierei didactice																				
Competențe și aptitudini organizatorice	Aptitudini de predare și examinare studenți – cadrul didactic. Predau seminare și cursuri la studenții moldoveni și străini în limba română și engleză. Am ore la cursurile de perfecționare continuă pentru medicii anatomopatologi și citologi.																				
Competențe și aptitudini tehnice	Diagnostic histopatologic și imunohistochimic – competențe în patologia generală și citologie																				
Competență digitală	MS OfficeTM , Internet																				

Afilieri profesional – științifice

Parcipări la forumuri științifice naționale și internaționale

Simpozionul Național de Morfologie Microscopică cu participare internațională, Craiova, (2014, 2015, 2018 - 2024), Timișoara (2013), Tîrgu Mureș (2016), România;
Zilele Universității și Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău, republica Moldova (2010 – 2024);
Curs internațional de Patologie Digestivă, București, România (2013 – 2025);
Curs de Patologie digestivă, Chișină (2016 – 2024);
Seminarul de Patologie, Salzburg (2015, 2021, 2022);
Academia de Patologie a Statelor Unite și Canadei (USCAP), Congresul Anual (2015 Boston, 2017 San Antonio, 2018 Vancouver);
Congresul European de Patologie, (London UK 2014), (Bruxelles, Belgia 2020);
Congresul Medical Internațional MedEspera Chișinău, Republica Moldova (2016, 2018).

Interese

Călătorii, afaceri internațională, istoria și cultura Europei și altor continente

Permis de conducere

B

Informații Suplimentare

Căsătorit, 1 copil

Activitatea didactică

(2013-prezent) Anual

Susțin cursuri și seminare practice pentru studenții români și străini (clasa de limbă engleză) ai Facultății de Medicină 1 și 2, Stomatologie. Tehnologii Radiologice

Susțin cursuri de perfecționare și examene cu rezidenții de anatomie patologică.

Coordonez lucrări de diplomă de licență pentru absolvenții Facultății de Medicină, secțiile de studenți români și străini

Activitatea științifică (2013 - prezent)

- 2 Articole – publicate în extenso în reviste recenzate – categoria B
- 1 Articol – publicat în extenso în revista recenzată – categoria C
- 2 Articole – publicate în reviste internaționale
- 18 Lucrări științifice comunicate la manifestări științifice și studii publicate în reviste de specialitate recunoscute cu ISSB/ISBN
- 5 Presentari orale la manifestări științifice internaționale
- 11 Participări efective la manifestări științifice naționale cu prezentări orale
- 10 Postere prezentate la manifestări științifice nationale si internationale

Citări	Numar citari Google Academic – 94 (27.03.2025) h-index = 3 i10-index = 2
Premii și distincții (2013-prezent)	2018 Diplomă de onoare - Zilele Universității și Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău, Republica Moldova
Activitatea profesională și experiența clinică (2013-prezent)	Autopsii: adulți (2013-2019: 50/an; 2019-2021: 25/an, 2022-2024: 50/an) Copii (2013 – 2025: 3 total) Tehnici macroscopice : 2013-prezent 2500 pe an Examinări microscopice: 2013-prezent 10.000 biopsii /an Citologii: 2013-prezent 2000 / an
Membru în	Membru (ESP) European Society of Pathology. Membru (USCAP) Academia de Patologie a Statelor Unite și Canadei Membru al Societații Naționale de Patologie din Republica Moldova Membru al Academiei Internaționale de Citologie Membru al Societății Europene de Patologie Digitală Membru al Societații Române de Citologie Clinică Membru al Societății a Marii Britanii de Patologie

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cazacu Eugeniu

Data

Cazacu E
29.04.2025

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Cazacu Eugeniu

Signature

Date

Cazacu E
29.04.2025

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Cazacu Eugeniu

Signature

Date

Cazacu E
29.04.2025