

Școala de studii doctorale

-rezumat teză doctorat-

Titlu: Rolul microARN și al elastografiei în stabilirea diagnosticului adenomiozei

Conducător de doctorat: Prof. dr. Pușcașiu Lucian

Doctorand: Săsăran Vlăduț Ștefan Bogdan

Introducere:

Afecțiunile benigne ale uterului sunt reprezentate de un grup de patologii ginecologice ce afectează femeii de toate vârstele, în special cele aflate în perioada reproductivă. Cele mai frecvente afecțiuni uterine benigne cuprind adenomioza, polipii endometriali, respectiv leiomiomatoză sau fibromatoză uterină. Toate aceste afecțiuni prezintă un impact major asupra calității vieții pacientelor afectate, cauzând frecvent simptome disfuncționale cu alterarea capacității reproductive. Simptomele disfuncționale sunt reprezentate de dureri pelvi-abdominale intermenstruale, dismenoree și sângerări anormale. În cazul pacientelor afectate de aceste maladii, infertilitatea este deopotrivă consecința complicațiilor mecanice și a modificărilor arhitecturale și moleculare produse de aceste anomalii. Diagnosticul non-invaziv al acestor patologii, în special al adenomiozei, reprezintă o provocare, iar tratamentul acestor afecțiuni depinde de vârsta și dorința pacientelor de conservare a fertilității. Astfel, este necesară creșterea acurateții diagnostice non-invazive a adenomiozei și a leiomiomatozei pentru a putea oferi soluții cât mai precoce în cazul pacientelor afectate de aceste anomalii, rezultatele terapeutice fiind în strânsă legătura cu diagnosticul timpuriu al acestor afecțiuni.

Obiective:

În **primul studiu** realizat retrospectiv pe 110 paciente s-a urmărit identificarea unor caractere specifice ale semiologiei ecografice pentru diagnosticul non-invaziv al endometrioamelor ovariene primare și recurente.

Al **doilea studiu**, prospectiv, și-a propus evaluarea utilității ecografiei transvaginale combinată cu elastografia calitativă în diagnosticul adenomiozei. Obiectivul secundar al studiului a fost reprezentat de evaluarea capacității metodei în diferențierea adenomiozei de leiomiomatoză pe baza rigidității lezionale, acolo unde semiologia ecografică nu este specifică.

În **al treilea studiu**, de tip prospectiv, s-a evaluat capacitatea ecografiei transvaginale combinată cu elastografia de diferențiere a țesutului adenomiotic de leiomiomatoză în situația co-existenței acestor patologii în același specimen uterin. Toate datele obținute din lotul de studiu au fost comparate cu un lot martor de paciente cu țesut uterin aparent sănătos.

Al **patrulea studiu**, realizat prospectiv, a avut ca obiective corelarea expresiei genice dintre microARN circulant și microARN-ul tisular identificat la nivelul leziunii, din piesa operatorie. Secundar, acest studiu și-a propus să identifice dacă 2 molecule de microARN analizate, miR-135a și let-7b, au capacitatea de a distinge leziunile adenomiotice de leiomiomatoză, prin intermediul unei expresii genice diferite.

Metodologie generală:

Din cele 4 studii incluse în această lucrare, unul a fost de tip retrospectiv, în timp ce 3 dintre ele sunt de tip prospectiv. Studiul retrospectiv a înrolat paciente diagnosticate histopatologic cu endometrioame ovariene, supuse tratamentului chirurgical, în perioada ianuarie 2007- august 2019. Studiile prospective au inclus paciente aflate în perioada fertilă (23-52 ani) internate în clinica Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Clinic Județean Mureș, acestea fiind înrolate în studiu în perioada Mai 2019 - Noiembrie 2021. Toate pacientele incluse în cercetarea prospectivă au acuzat meno-metroragii, dureri pelvi-adominale datorate fenomenelor compresive, dismenoree și au fost suspectate de patologie ginecologică de natură benignă, fiind supuse tratamentului chirurgical. Preoperator, s-a efectuat o ecografie transvaginală combinată cu elastografie calitativă în vederea stabilirii prezenței patologiei tumorale benigne, iar în vederea cuantificării expresiei serice a miR-135a și let-7b s-au recoltat 2 fiole a 5 ml sânge. Postoperator, din leziunile suspecte s-au recoltat 3 fragmente de țesut în vederea cuantificării expresiei miR-135a și let-7b de la nivel lezional.

Rezultate:

Studiul 1 a evidențiat că endometrioamele ovariene primare suspectate ecografic și confirmate histologic prezintă dimesniuni mai mari decât endometrioamele ovariene primare suspectate ecografic și neconfirmate histologic ($p=0,0098$). De asemenea, endometrioamele ovariene primare confirmate histologic au avut dimensiuni mai mari față de endometrioamele ovariene recurente confirmate histologic ($p<0,0001$), iar lipsa proiecțiilor papilare a fost asociată cu diagnosticul pozitiv de endometrioame ovariene ($p=0.0279$).

Studiul 2 a dovedit că valorile medii și maxime ale raportului de compresie (RC) obținute în urma elastografiei calitative au fost semnificativ mai mari în cazul adenomiozei față de leiomiomatoză ($p<0,001$). Totodată, s-a demonstrat că ecografia transvaginală în combinație cu elastografia calitativă oferă o sensibilitate și specificitate crescută în diagnosticul adenomiozei și al leiomiomatozei.

În **studiul 3** s-a dovedit că valorile medii și maxime ale RC obținute în urma elastografiei calitative au fost semnificativ mai mari în cazul adenomiozei față de leiomiomatoză, precum și în cazul acestor 2 entități față de țesutul normal ($p<0,001$). Astfel, elastografia calitativă combinată cu ecografia transvaginală reprezintă o metodă de diagnostic cu sensibilitate și specificitate crescută în diagnosticul patologiei coexistente.

Studiul 4 a identificat diferențe ale expresiei let-7b-5p și miR-135a-5p serice și tisulare între adenomioză și leiomiomatoză, însă fără o asociere semnificativă din punct de vedere statistic. Expresia genică tisulară nu s-a corelat cu cea serică în cazul celor două

microARN-uri studiate, înregistrându-se diferențe semnificative între valorile cuantificate în țesut și sânge.

Concluzii generale:

Ultrasonografia prezintă o sensibilitate și specificitate ridicată, atât în diagnosticul endometrioamelor ovariene primare, cât și în cazul endometrioamelor ovariene recurente. Elastografia calitativă combinată cu ultrasonografia transvaginală s-a dovedit utilă în diagnosticul adenomiozei pe baza rigidității lezionale, aceasta prezentând cea mai mare duritate dintre patologiile uterine benigne studiate și având o sensibilitate și specificitate diagnostică ridicată. Totodată, elastografia calitativă combinată cu ultrasonografia transvaginală s-a dovedit utilă și în diagnosticul diferențial al patologiilor uterine benigne coexistente, întrucât pe baza rigidității lezionale s-a reușit identificarea adenomiozei și fibromatozei în cadrul aceluiași specimen uterin, cu o sensibilitate și specificitate crescută. MicroARN-urile studiate reprezentate de let-7b-5p și miR-135a-5p nu pot fi folosite ca biomarkeri în diagnosticul diferențial al adenomiozei și fibromatozei uterine. Expresia serică a let-7b și mir-135a nu s-a corelat cu cea tisulară, la niciunul din cele 2 loturi de studii cu patologie uterină benignă anterior menționată.

Originalitate tezei:

Teza de față a adus contribuții semnificative datelor din literatură, prin abordarea unui subiect de mare actualitate, cu accente de originalitate, datorită frecvenței tot mai crescute a adenomiozei, respectiv datorită investigării rolului elastografiei și a markerilor genetici în patologia ginecologică uterină benignă. Prin urmare, studiul 2 aduce elemente de inovativitate prin demonstrarea capacității de diferențiere a fibromatozei uterine de adenomioză utilizând elastografia calitativă combinată cu ecografia transvaginală. În studiul 3 am demonstrat utilitatea elastografiei calitative și a ecografiei transvaginale în diagnosticul coexistenței adenomiozei și leiomiomatozei în cadrul aceluiași specimen uterin. Studiul 3 este primul studiu de acest tip din literatură, de unde reiese un alt element de inovativitate și originalitate al cercetării. Studiul 4 a analizat dacă anumite molecule de microARN cu rol dovedit în modularea proliferării, diferențierii și apoptozei celulare pot fi utilizate ca potențiali markeri diagnostici non-invazivi ai adenomiozei. Astfel, am încercat să folosim acești markeri pentru a vedea dacă există diferențe de expresie între țesutul adenomiotic și fibromatos, atât la nivel seric, cât și la nivel tisular. Utilizarea acestor markeri în diagnosticul diferențial al acestor patologii reprezintă cel de al treilea element de inovativitate și originalitate al tezei de față.