



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
CAROL DAVILA BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**REZUMAT  
TEZĂ DE DOCTORAT**

**CONSIDERAȚII MORFOCLINICE  
ASUPRA FIBROMATOZEI UTERINE**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. FLORIAN POPA**

**Student-doctorand:  
DR. LIVIA MANTA**

**BUCUREȘTI, 2018**

## **STRUCTURA TEZEI**

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ A TEZEI DE DOCTORAT

- 1 ELEMENTE DE ANATOMIE A APARATULUI GENITAL FEMININ
- 2 ETIOPATOGENIA FIBROMATOZEI UTERINE
- 3 FIZIOPATOLOGIA ȘI HISTOPATOLOGIA FIBROMATOZEI UTERINE
- 4 IMPACTUL FIBROMATOZEI UTERINE ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENTELOR

PARTEA PERSONALĂ A TEZEI DE DOCTORAT

- 5 CERCETĂRI CLINICE ASUPRA FIBROMATOZEI UTERINE
- 6 FIBROMUL UTERIN – SEDIUL TRANSDIFERENȚIERILOR CELULARE
- 7 EXPRESIA PODOPLANINEI ÎN NIȘA STROMALĂ A FIBROMULUI UTERIN – FALSELE TELOCITE

CONCLUZIILE TEZEI DE DOCTORAT

BIBLIOGRAFIE

Chiar dacă s-ar putea crede că tema fibromatozei uterine a fost îndelung studiată și nimic nou nu se mai poate spune în acest domeniu, schimbarea stilului de viață și al poziției femeii în societate pune acest subiect într-o nouă lumină.

Factorii favorizanți pentru apariția fibromatozei uterine cum ar fi obezitatea, sedentarismul, nuliparitatea la vârste înaintate și tratamentele hormonale, sunt, în ziua de astăzi, din ce în ce mai des întâlniți în populația feminină. În acest context, fibromatoza este doar o parte a unui întreg, devenind o consecință a unor tulburări endocrine și fiind însoțită frecvent de multiple patologii ca tumori ovariene sau de sân, endometrioza sau hiperplazia de endometru.

Astfel, dacă ne gândim că mai mult de 50% dintre femei vor dezvolta fibromatoză uterină iar femeile de vârstă fertilă vor fi afectate în proporție de 30%, cu un vârf de incidență între 35 și 50 de ani și suprapunem aceste date peste vârsta tot mai înaintată de obținere a primei sarcini în populația feminină, realizăm necesitatea reală a tratării fibromatozei uterine prin metode cât mai conservative și a încercării de creștere a calității vieții acestor femei până în momentul ales al concepției.

Împingerea perioadei reproductive a femeii spre a patra decadă de viață a condus la creșterea incidenței patologiei și incidentelor obstetricale asociate fibromatozei uterine. În literatură se menționează că aproximativ 3% din sarcini se dezvoltă în prezența fibroamelor uterine, ceea ce reprezintă o cauză cunoscută de creștere considerabilă a riscului de placentă praevia, dezlipire de placentă, morbiditate perinatală, naștere prematură și avort. Infertilitatea datorată fibromatozei uterine rămâne o temă discutabilă și controversată însă se cunoaște că localizarea, dimensiunile și asocierea cu hiperplazia endometrială sunt principalii factori implicați.

Deși fibromatoza în sine reprezintă o cauză rară de infertilitate (aproximativ 1%), asocierea frecventă cu afecțiuni ca endometrioza sau tumorile ovariene reprezintă o amenințare serioasă pentru viitorul obstetrical al femeii.

Partea generală cuprinde: structura aparatului genital feminin care este studiată în această lucrare împreună cu vascularizația și inervația acestuia.

Etiopatogenia fibromatozei uterine prezintă prevalența și frecvența fibroamelor uterine (FU).

Tot în acest capitol al părții generale sunt prezentați factorii de risc în formarea acestora: estrogenii și progesteronul, apartenența etnică (rasa neagră reprezentând un risc crescut de

aparitie a FU), menarha precoce,paritatea care este invers proportionala cu aparitia FU, consumul de cafea si alcool, inflamatiile cornice, terapiile hormonale (strict pe perioada administrării contraceptivelor orale, riscul de apariție al fibromatozei uterine și de sângerare pare a fi redus), fumatul care reduce riscul de aparitie a FU, factorii genetici: astfel, aproximativ 40% dintre fibroamele uterine au ca și cauză modificări citogenetice comune cu alte tipuri de tumori, cum ar fi cele renale, pulmonare sau leiomiosarcomul. Printre mutațiile responsabile pentru apariția fibromatozei uterine se numără translocațiile între cromozomii 12 și 14, translocațiile între cromozomii 6 și 10, deleții ale cromozomilor 3 și 7. Se pare că modificările moleculare responsabile pentru apariția fibromatozei uterine au loc în perioada copilăriei. Micro-ARN este o moleculă mică fără rol de codificare a informațiilor genetice, cu rol de hipoexpresie la nivelul ARN-ului celular (silencing) și reglare posttranscripțională a expresiei genice. Câteva molecule de micro-ARN ca let7 (miR21, miR93, miR106b, miR200) au funcție alterată în cadrul fibromatozei uterine. Studii suplimentare sunt necesare pentru identificare și terapie genică țintită a fibromatozei uterine în viitor.

Alți factori de risc sunt reprezentați de obezitate, fiziopatologia sângerării în fibromatoza uterină: după localizarea din grosimea peretelui uterin fibroamele sunt clasificate, după cum aminteam anterior, în submucoase, intramurale și subseroase. Se consideră fibroame submucoase cele care deformează sau protruzionează în cavitatea uterină. Fibroamele submucoase sunt asociate cu metroragii și disfuncții reproductive. Dimensiunea și gradul protruziei în cavitatea uterină sunt principalii factori ce determină severitatea simptomelor. De obicei, fibroamele cu dezvoltare intracavitară au originea la nivelul miometrului intern (joncțional), însă fibroamele voluminoase, cu origine în miometrul extern pot ajunge, de asemenea, să deformeze cavitatea uterine.

Alți factori de risc asociați FU sunt: HTA care crește riscul apariției fibromatozei uterine, printr-un mecanism asemănător cu cel al aterosclerozei ce induce proliferarea la nivelul mușchiului neted vascular (proaterogenic). Stresul hemodinamic datorat HTA produce lezarea endoteliului vascular, cu disfuncție consecutivă, respectiv creșterea permeabilității, migrarea celulelor musculare netede și formarea plăcilor de aterom și a țesutului fibros. Celulele miometriale suferă leziuni se pare că prin același mecanism, ce inițiază formarea fibroamelor. Fibroamele uterine iau naștere din miometru, arterele uterine sau țesutul conjunctiv uterin. Observații privind anomalii de structură și funcție a vascularizației uterine în cadrul

fibromatozei, sugerează cauzalitatea comună a acestora. Plăcile de aterom și fibroamele uterine au caracteristici similare, printre care originea monoclonală și comportamentul asemănător pe culturi celulare. În preeclampsie, celulele miometriale acumulează lipide, ca și cele aterosclerotice, și au tendință comună la fibroză și calcificare. Aceste evidențe creează o legătură temporală, direct proporțională, între nivelul TA și fibroamele uterine, ceea ce explică impactul proaterogenic al HTA asupra sănătății reproductive.

Fiziopatologia și histologia fibromatozei uterine prezintă leiomiomul uterin comun, leiomiomul celular, leiomiomul simplistic, leiomiomul celular hemoragic, leiomiomatoza uterină difuză, leiomiomatoza intravasculară, leiomiomul benign metastazant, leiomiomatoza peritoneală diseminată, leiomiosarcomul.

Leiomiomul uterin este cea mai frecventă cauză a neoplasmelor ginecologice la femeii de vârstă reproductivă. Unele leiomiome sunt mici și asimptomatice dar cele voluminoase sau cu localizări uterine particulare pot produce efecte importante asupra stării de sănătate. Deși leiomiomul simplu este o tumoră benignă ce nu prezintă o problemă de diagnostic, variantele morfologice ale acestuia trebuie identificate cu acuratețe pentru a nu fi confundate cu leiomiosarcom. Au fost introduse în uz noi protocoale de tratament care au efecte morfologice importante asupra leiomiomelor uterine și unele tratamente complică diferențierea de tumori maligne. O serie de forme neobișnuite, precum cele extrauterine, au legătură cu receptorii de estrogen și progesteron și ca și alte forme histopatologice pot fi confundate cu tumori maligne. Leiomiosarcomul reprezintă cea mai comună formă de tumoră uterină nonepitelială.

Deși reprezintă tumori benigne, leiomiomele pot crește până la dimensiuni foarte mari (20-30 cm), situație în care, prin definiție, ar fi considerate maligne, în ciuda țesutului moale din care sunt alcătuite. Acest criteriu nu este însă valabil când este vorba despre tumori cu localizare uterină. Datorită influenței hormonale, leiomiomele pot deveni foarte active mitotic și hipertrofice, cu frecvente infarcte decelabile histopatologic.

Impactul fibromatozei uterine asupra calității vieții pacientelor analizează vârsta ca factor de incidență crescută pentru apariția FU. Se estimează că aproximativ 25% dintre femeile aflate la vârsta reproducerii prezintă leiomiome uterine.

Decizia de a trata o pacientă cu un fibrom uterin de dimensiuni crescute și simptomatic este de obicei simplă. Cu toate acestea, cea mai bună abordare în cazul femeilor asimptomatice, ce prezintă un uter mărit de volum, nu este întotdeauna clară. Leiomiomul uterin apare la marea

majoritate a femeilor, dar prevalența totală este necunoscută. Din totalul de 600 000 de histerectomii efectuate în fiecare an, 20-30% sunt datorate fibroamelor uterine, și o parte dintre aceste histerctomii sunt efectuate datorită diametrelor uterine crescute.

La momentul actual, nu există date concrete pentru a obiectiva creșterea continuă în dimensiuni a mioamelor ca și concept evolutiv al acestora. Este demonstrat însă, faptul că fibroamele uterine își reduc dimensiunile postmenopauză, datorită scăderii nivelului de estrogen endogen. Diferențele rasiale, indicele de masă corporală (IMC) și paritatea sunt factori care măresc riscul de a dezvolta leiomiome semnificative din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, o bună informare a populației generale, cu privire la istoria naturală a acestei patologii, lipsește. Într-un raport recent ce a avut la bază simpla observație a evoluției naturale a mioamelor mici este sugerat faptul că, unele dintre aceste mioame regresează spontan.

Fibroamele submucoase sunt singurele dovedite că afectează obținerea unei sarcini și cresc rata de avort. În ceea ce privește fibroamele intramurale rezultatele studiilor privind afectarea fertilității și menținerea sarcinii sunt controversate. Localizarea submucoasă a mioamelor uterine amenință fertilitatea prin faptul că sunt frecvent simptomatice, dau durere pelvina, menometroragii repetate și abundente și anemie secundară. Deasemenea, fibroamele pot provoca obstrucție tubară sau contractilitate uterină anormală cu creșterea ratei de avort și naștere prematură când au dimensiuni peste 4 cm.

Partea personală a tezei de doctorat este împărțită în 3 subcapitole: cercetări clinice asupra fibromatozei uterine, fibromul uterin – sediul transdiferențierilor celulare, expresia podoplaninei în nișa stromală a fibromului uterin-falsele telocite.

Studiul a fost realizat pe un număr de 275 paciente, internate în Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu"-Maternitatea Polizu, București, având ca principale motive ale internării fibromatoza uterină simptomatică (durere, sângerare, anemie secundară, infertilitate, avorturi repetate, mase tumorale pelvine) și travaliul la parturiente având istoric sau prezentând fibromatoză uterină la momentul nașterii.

Datele personale ale pacientelor au fost incluse într-o bază de date de tip xls (Microsoft Excel 2016). Variabilele calitative au fost transformate în variabile numerice, după care baza de date a fost importată în programul SPSS v20.

Variabilele incluse în studiu au fost: nume, an internare, vârsta, status la internare, fibromatoza la internare, miomectomie la internare, durere, sângerări repetate, infertilitate nașteri,

număr total de avorturi, număr de avorturi spontane, antecedente heredocolaterale, semen de inflamație, obezitate, HTA, endometrioză, hipo/hipertiroidie, hiperprolactinemie, cancer genital sau de sân, tumori sân, tumori anexe, sarcina extrauterină, DZ, cale chirurgicală laparoscopică, metode chirurgicale realizate transvaginal, heisteroscopia, embolizare, dimensiuni fibrom, dimensiune fibrom sub 4 cm, dimensiune fibrom peste 4 cm, submucos intramural, subseros, localizare fibrom, hiperplazie endometrială, displazie cervicală, QBF, ERAD, operație cezariană, miomectomie, tipul de naștere postmiomectomie, tipul de naștere la cele cu fibrom, vârsta sarcinii la naștere, naștere prematură, RCIU, anemie, incidente în sarcină, incidente la naștere, histerectomii de necesitate, tratamente hormonale, status actual, fumatoare.

Metodele statistice utilizate sunt reprezentate de: statistici descriptive, medii, mediane, varianțe, deviații standard, kurtosis, skewness. Teste non-parametrice (Chi<sup>2</sup>, testul Fisher), menite a identifica asocieri între variabile calitative. ANOVA, pentru a testa existența unor diferențe semnificative ale mediei unei variabile funcție de o altă variabilă de tip calitativ (ex. vârsta).

Toate analizele statistice au fost efectuate cu programul SPSS v20. o valoare p de 0,05 a fost considerată a fi statistic semnificativă.

Rezultatele: lotul de studiu a inclus un număr total de 275 paciente. Vârsta medie a pacientelor incluse în lotul de studiu a fost de 35, 59 ani, cu o distribuție relativ echilibrată în jurul mediei, și o deviație standard de 6,2 ani.

La internare, un număr total de 228 de paciente a prezentat fibromatoză la internare,(ginecopate si parturiente) ceea ce reprezintă 82,6% din numărul total de subiecți incluși în studiu.

Vârsta medie a persoanelor care au prezentat fibromatoză la internare a fost de 36,3 ani, semnificativ mai mare raportat la persoanele care nu au prezentat această condiție, a căror vârstă medie a fost de 32,2 ani. Diferența între valorile medii ale vârstei este înalt semnificativă statistic, testul Fisher având o valoare de 18,4,  $p < 0,001$

Un număr de circa 40% dintre paciente au prezentat sângerări repetate (111cazuri), în timp ce aproape 58% nu au acuzat acest simptom (158 cazuri). Metroragiile au apărut, în medie, la persoane mai vârstnice, diferența de vârstă medie dintre cele două grupuri fiind semnificativă statistic ( $F=10,5$ ,  $p < 0,001$ ).

Aproape 20% dintre subiecții incluși în studiu au fost diagnosticate cu infertilitate (55 cazuri), în timp ce aproape 80% erau fertile (219 cazuri).

Modificări inflamatorii au fost identificate într-un număr total de 54 de cazuri (19,6%), în timp ce 219 paciente nu au prezentat astfel de modificări.

Un număr de 26 de paciente au prezentat o criteriologie aptă de a le include în categoria de persoane obeze, majoritatea fiind însă normoponderale sau subponderale (250 cazuri, 90.6%)

Un număr de 18 persoane incluse în studiu au prezentat hipertensiune arterială (6,5%), majoritatea fiind normotensive (258 cazuri, respectiv 93,5%)

Doar 22 de paciente au declarat că sunt fumătoare (16,30%), restul negând (113 paciente, respectiv 83,7%).

Endometrioza a fost diagnosticată în 22 cazuri (8%).

Alte patologii identificabile în lotul de studiu. Patologie tiroidiană a fost identificată în 8 cazuri, dintre care în 1 – hipertiroism, în 1- hipotiroidism iar în alte 6 cazuri patologia tiroidiană nu a fost explicată.

Alte patologii: hiperprolactinemie a fost diagnosticată într-un caz, tumori de sân în 7 cazuri, dintre care 3 benigne și 4 maligne, tumori anexiale în 45 cazuri, dintre care 21 maligne și 24 benigne .

Metode de tratament. În marea majoritate a cazurilor intervenția a fost realizată pe cale clasică (171 cazuri). Un număr relativ egal de cazuri a fost rezolvat fie pe cale laparoscopică (18 cazuri), fie vaginală (20 cazuri), în timp ce histeroscopia (cu 7 cazuri) și embolizarea (1 caz) au fost utilizate mai degrabă ca excepție, în cazuri particulare .Două cazuri au necesitat intervenție clasică după ce inițial s-a intervenit laparoscopic, iar în 60 de cazuri nu s-a intervenit.

Intervenția vaginală a fost preferată, în medie, persoanelor cu vârste mai înaintate, în timp ce embolizarea (cu precizarea că a fost utilizată într-un singur caz) și intervenția laparoscopică au fost preferate de persoanele mai tinere. Asocierea tip intervenție – vârstă este înalt semnificativă statistic ( $F=10,5$ ,  $p<0,001$ ).

În cazul în care pacienta a acuzat durere la prezentare s-a intervenit cu precădere clasic, în timp ce în cazul în care pacienta nu a acuzat durere s-a intervenit mai degrabă pe cale vaginală (Pearson  $\chi^2=76,6$ ,  $p<0,001$ ).

Histeroscopia și intervenția pe cale vaginală au fost preferate în cazul în care pacienta a acuzat metroragii, în timp ce calea clasică și laparoscopică au fost utilizate procentual mai frecvent în cazul în care pacienta nu a prezentat sângerări repetate. Asocierea între metoda chirurgicală și sângerări multiple este înalt semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=40,5$ ,  $p<0,001$ ).

Intervențiile laparoscopice și clasice au fost utilizate, procentual, mai frecvent în cazul în care pacienta a fost diagnosticată cu infertilitate raportat la tehnicile vaginale și histeroscopice, asocierea dintre variabile fiind semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=21,5$ ,  $p=0,018$ ).

Intervențiile pe cale vaginală și histeroscopică au fost preferate atunci când pacienta a prezentat semne de inflamație locală, generală, sau infecții, asocierea dintre variabile fiind înalt semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=33,7$ ,  $p<0,001$ ). Cele mai frecvent identificate modificări inflamatorii/infecțioase au fost reprezentate de infecții cu E. coli (4 cazuri), candidoză vulvovaginală, boală inflamatorie pelvină, infecții cu Streptococ beta hemolitic sau Stafilococ auriu.

În cazul pacientelor hipertensive, s-a preferat realizarea de intervenții predominant pe cale vaginală, cu precizarea că numărul de subiecți cu hipertensiune a fost relativ mic (18 cazuri, dintre care 5, respectiv 28% au preferat această metodă, la rândul ei relativ rar utilizată). Asocierea dintre variabile este semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=13,8$ ,  $p=0,017$ ). Existența unor incidente în timpul sarcinii nu a fost asociată cu prezența unor simptome algice în antecedente (Pearson  $\chi^2=4,8$ ,  $p=0,186$ ). Cu toate acestea, analiza de subgrup pe crosstabulare a identificat prezența semnificativ mai frecventă a contracțiilor dureroase la persoanele care au avut incidente în timpul sarcinii.

Existența unui istoric de metroragii nu a fost asociată statistic semnificativ cu prezența unor incidente în timpul nașterii (Pearson  $\chi^2=0,25$ ,  $p=0,89$ ).

Existența unui istoric de sindrom inflamator local sau general nu a fost asociată statistic semnificativ cu prezența unor incidente în timpul nașterii (Pearson  $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,32$ ).

Obezitatea a fost asociată puternic cu prezența incidentelor de sarcină (Pearson  $\chi^2=9,7$ ,  $p=0,002$ ). Hipertensiunea arterială a fost asociată puternic cu prezența incidentelor de sarcină (Pearson  $\chi^2=10,5$ ,  $p=0,001$ ). Prezența endometriozei a fost asociată negativ statistic semnificativ cu existența unor incidente în timpul sarcinii (Pearson  $\chi^2=4,9$ ,  $p=0,026$ ).

Incidente la naștere au fost identificate într-un număr total de 39 de cazuri (20,2% din totalul nașterilor supravegheate) . Dacă însă excludem cazurile în care nu s-a precizat explicit existența unor incidente la naștere (73 cazuri, respectiv 38% din numărul total de sarcini supravegheate), rezultă că circa o treime dintre sarcini au prezentat incidente la naștere, ceea ce face ca identificarea caracteristicilor clinice și paraclinice asociate cu ele să fie esențială pentru realizarea unor măsuri active de prevenție.

Pentru a se elimina riscul de interferențe, în restul de analize s-a analizat variabila strict raportat la variabila binară da/nu, cazurile neprecizate fiind excluse din comparații. Vârsta medie a persoanelor ce au prezentat incidente la naștere a fost cu circa 1,5 ani mai mare decât a celor ce nu au prezentat incidente, diferența dintre vârstele medii nefiind însă statistic semnificativă ( $F=3,3$ ,  $p=0,07$ ).

Tipul de naștere la pacientele cu un diagnostic de fibrom. În majoritatea cazurilor în care a existat un diagnostic de fibrom, pacientele au născut prin cezariană (50 cazuri, respectiv 29,7%). Un număr de 9 paciente au născut spontan, în 6 cazuri s-a intervenit ulterior angajării fătului iar într-un caz pacienta a născut printr-o mică cezariană.

Persoanele care au acuzat durere înainte și pe parcursul sarcinii au născut mai degrabă prin cezariană, în timp ce nașterea spontană a fost asociată cu debutul spontan al travaliului în absența acuzelor dureroase în antecedente (Pearson  $\chi^2=74,2$ ,  $p<0,001$ ).

Prezența de sângerări repetate înainte și pe parcursul sarcinii a fost asociată mai degrabă cu o naștere cezariană iar absența sângerărilor – cu o naștere spontană. Asocierea dintre variabile este înalt semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=32$ ,  $p<0,001$ ).

Persoanele supraponderale/obeze au necesitat mai degrabă intervenții cezariene în timp ce cele normoponderale – fie au născut spontan, fie au avut nașteri spontane intervenționale. Asocierea dintre variabile este semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=16,5$   $p=0,002$ ) În cazul persoanelor care nu au necesitat tratament chirurgical pentru fibrom au fost identificate un număr maxim de persoane care au născut spontan (5). În cazul persoanelor care au născut prin operație cezariană s-a intervenit cu precădere clasic pentru fibrom. În toate cazurile în care s-a intervenit laparoscopic sau histeroscopic pacienta nu a mai născut, iar în cazul intervențiilor vaginale, în majoritatea cazurilor pacientele nu au mai născut (6 cazuri din 7). Asocierea dintre variabile este înalt semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=95$ ,  $p<0,001$ )

În marea majoritate a cazurilor, prezența de incidente la naștere a fost asociată fie cu prezența unor acuze algice, fie cu prezența de contracții uterine dureroase. Într-un singur caz din 39 pacienți nu a prezentat acuze algice antepartum și a prezentat complicații la naștere (Pearson  $\chi^2=23,0$ ,  $p<0,001$ ).

În general, metoda chirurgicală utilizată pentru tratamentul fibromatozei uterine nu a fost asociată statistic semnificativ cu prezența unor incidente la naștere (Pearson  $\chi^2=7,8$ ,  $p=0,17$ ), deși analiza de subgrup evidențiază modificări semnificative între anumite metode chirurgicale.

Prezența unor incidente în timpul sarcinii scade semnificativ riscul de incidente în timpul nașterii (Pearson  $\chi^2=5,6$ ,  $p=0,018$ ). E posibil ca această asocieră să fie generată de o mai atentă urmărire a sarcinii și nașterii în cazul în care sunt identificate în timpul gravidității probleme medicale care să necesite o supraveghere mai strictă a pacientei.

Tratamentele hormonale au fost utilizate în 13 cazuri, pacientele care au utilizat aceste tratamente neavând caracteristici distinctive raportat la cele ce nu au utilizat aceste tratamente (rezultat care este posibil să fi fost generate de numărul redus de paciente ce au recurs la acest tip de tratament).

În cazul persoanelor care nu au necesitat tratament chirurgical pentru fibrom au fost identificate un număr maxim de persoane care au născut spontan. În cazul persoanelor care au născut prin operație cezariană s-a intervenit cu precădere clasic pentru fibrom. În toate cazurile în care s-a intervenit laparoscopic sau histeroscopic pacienta nu a mai născut, iar în cazul intervențiilor vaginale, în majoritatea cazurilor pacientele nu au mai născut (6 cazuri din 7). Asocierea dintre variabile este înalt semnificativă statistic (Pearson  $\chi^2=95$ ,  $p<0,001$ ).

Fibromatoza uterină este o afecțiune extrem de frecventă în rândul persoanelor de sex feminin. De exemplu, un studiu efectuat în SUA a arătat faptul că fibromatoza uterină afectează, la vârsta de 35 ani, până la 60% dintre femeile de culoare și până la 40% dintre femeile caucaziene; procentul crește la vârsta de 49 de ani până la 80% în cazul persoanelor de culoare și până la 70% în cazul persoanelor caucaziene.

Conform literaturii de specialitate, cele mai frecvente complicații ale fibromatozei uterine includ: hemoragiile locale, durere.

În cadrul lotului nostru de studiu, aproape 40% dintre subiecți au prezentat acuze algice, o valoare similară cu cea prezentată în literatura de specialitate citată anterior. Hemoragiile au fost raportat de circa 40% dintre paciente, o valoare mult mai mică decât cea prezentată în literatura

de specialitate, o posibilă cauză putând fi vârsta mai redusă a persoanelor incluse în lotul nostru de studiu.

Pacientele incluse în lotul de studiu au prezentat o serie de comorbidități, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitate, endocrinopatii, etc. Cu toate acestea, cu puține excepții, prezența acestor comorbidități nu a influențat decisiv evoluția pacientelor și nici statutul lor reproducător.

Fibroamele uterine, în funcție de localizare, pot fi clasificate în: fibroame submucoase, fibroame intramurale, fibroame subseroase, fibroame cervicale.

În studiul nostru, majoritatea fibroamelor au fost localizate la nivel intramural, un număr mult mai mic având alte localizări precum submucos sau subseros. Durerea este asociată atât la ginecopate cât și la lehuze cu fibroamele intramurale și subseroase. În rest, nici simptomatologia, nici factorii nu riscă să nu au fost asociați semnificativ statistic cu anumite localizări, ceea ce sugerează o oarecare independență etiologică și simptomatică a fibroamelor uterine raportat la localizare. Spre deosebire de localizare, dimensiunea fibroamelor pare să aibă o importanță clinică mai mare. Astfel, fibroamele de sub 4 cm au fost asociate mai frecvent cu acuze dureroase și sângerări repetate de către paciente comparativ cu cele de peste 4 cm, asocierea dintre variabile fiind statistic semnificativă. Prezența fibroamelor este asociată semnificativ statistic cu prezența infertilității. Astfel, dintre persoanele la care nu s-a cuantificat mărimea fibromului doar 2 din 58 de persoane au fost diagnosticate cu infertilitate, în timp ce în cadrul grupurilor de paciente cu fibroame, procentul a fost mult mai mare, ajungând la 33% în cazul celor ce au prezentat fibroame de sub 4 cm. Această asociere poate fi cauzală sau doar determinată de o mai bună evaluare ginecologică a persoanelor care au fost diagnosticate cu infertilitate. Similar, prezența semnelor de inflamație este asociată cu prezența fibroamelor, indiferent de dimensiuni, cu precizarea că cele de dimensiuni mai mici (sub 4 cm) au asociat mai frecvent semne inflamatorii. Endometrioza a fost diagnosticată semnificativ mai frecvent atunci când pacientele au prezentat fibroame indiferent de dimensiuni, cu precizarea că cele de dimensiuni mai mici (sub 4 cm) au asociat mai frecvent această patologie. Motivul pentru care există această asociație pare să fie unul cu determinism genetic. Astfel, un studiu efectuat în 2007 a evidențiat faptul că polimorfisme ale receptorului pentru progesteron (alela T2 cu precădere), sunt asociate cu cele două afecțiuni<sup>18</sup>. E posibil de asemenea ca cele două afecțiuni să fie legate și prin alte mecanisme. Țesutul endometrial nu prezintă activitate de aromatază.

În endometrioză în schimb, activitatea aromatazei ARNm pentru aromatază sunt crescute. PGE2 stimulează atât expresia aromatazei cât și activitatea sa în celulele stromale endometriale prin promotorul regiunii II a genei aromatazei. Acestea au ca efect producerea locală de estradiol, care induce formarea de PGE2 și realizează un circuit de feedback pozitiv, care crește producția atât de PGE2 cât și de estradiol. ARNm pentru aromatază și activitatea aromatazei pot fi identificate la nivelul fibroamelor uterine, despre care se știe că sunt estrogen dependente. Prin urmare, e posibil ca prezența endometriozei să ducă la creșterea fibroamelor uterine, prin secretarea paracrină a respectivelor substanțe.

Tratamentul chirurgical în majoritatea cazurilor a fost realizat pe cale clasică, un număr redus fiind rezolvate prin alte metode, precum laparoscopie, cale vaginală, sau histeroscopie. Pe lângă trendul clar ascendent de tratament conservator al miomectomiilor, s-a înregistrat și o creștere a ratei de soluționare a acestei patologii prin metode minim invazive, respectiv laparoscopic și histeroscopic.

Dintre terapiile medicamentoase utile în tratamentul acestei afecțiuni, amintim contraceptivele cu estrogen și progesteron, sisteme intrauterine de eliberare de levonorgestrel, implante cu progestative, injecții sau pastile cu progestative, agoniști GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), antagoniști de GnRH, modulatori ai receptorilor de progesteron precum ulipristal acetat, mifepristonă, inhibitori de aromatază, raloxifen, agenți antifibrinolitici, antiinflamatoare nesteroidiene, danazol, gestrinone, etc<sup>20-39</sup>. Tratamentul chirurgical este indicat primar în cazul unor sângerări uterine anormale, sau dacă pacienta este infertilă sau a suferit pierderi de sarcină în antecedente. Cea mai frecvent utilizată procedură în practică este histerectomia, care este utilizată în mult peste jumătate din cazurile de fibroame uterine cu indicație chirurgicală. Miomectomia este o intervenție care se recomandă persoanelor care doresc să mai facă copii sau doresc să aibă în continuare uter. Deși tratamentul prin această metodă este eficient, există un risc relativ crescut de recurență a fibroamelor, ceea ce face ca ea să nu fie considerată o terapie de primă intenție în toate cazurile. Alte metode chirurgicale includ ablația endometrială, ocluzia arterei uterine sau mioliza. De asemenea, se pot tenta intervenții radiologice, precum embolizarea arterei uterine, sau ultrasunete focusate ghidate RMN (MRgFUS)<sup>40-47</sup>. În lotul nostru de studiu, intervenția pe cale vaginală a fost preferată, în medie, persoanelor cu vârste mai înaintate, în timp ce embolizarea (cu precizarea că a fost utilizată într-un singur caz) și intervenția laparoscopică au fost preferate de persoanele mai tinere. În cazul în

care pacienta a acuzat durere la prezentare s-a intervenit cu precădere clasic, iar histeroscopia și intervenția pe cale vaginală au fost preferate în cazul în care pacienta a acuzat metroragii. Intervențiile laparoscopice și clasice au fost utilizate, procentual, mai frecvent în cazul în care pacienta a fost diagnosticată cu infertilitate raportat la tehnicile vaginale și histeroscopice, asocierea dintre variabile fiind semnificativă statistic. În cazul în care pacientele acuzau durere, ERAD a fost utilizată semnificativ mai rar comparativ cu pacientele ce nu prezentau acest simptom. Deasemenea, ERAD a fost utilizată semnificativ mai frecvent în situațiile în care a pacient a fost diagnosticată cu hiperplazie endometrială și în cvasitotalitatea cazurilor în care pacienta a prezentat displazie cervicală.

Particularități ale sarcinii la persoanele cu fibromatoza uterine: prezența unor complicații algice, prezența de sangerări repetate, prezența unor semne de inflamație locală, persoanele obeze necesită cezariană, în cazul persoanelor care au necesitat tratament chirurgical pentru fibrom au fost identificate un număr maxim de persoane care au născut spontan, în cazul persoanelor care au născut prin operație cezariană s-a intervenit cu precădere clasic pentru fibrom, prezența unui fibrom intramural este asociat semnificativ statistic cu nașterea prematură. Un număr de 70 de sarcini (respectiv 36,27%) au prezentat diferite tipuri de incidente în timpul sarcinii. Existența unor incidente în timpul sarcinii nu a fost asociată cu prezența unor simptome algice în antecedente. Cu toate acestea, analiza de subgrup pe crosstabulare a identificat prezența semnificativ mai frecventă a contracțiilor dureroase la persoanele care au avut incidente în timpul sarcinii. Obezitatea și hipertensiunea arterială au fost puternic asociate cu prezența incidentelor de sarcină. Obezitatea este cunoscută drept un factor independent de risc pentru apariția complicațiilor de sarcină. De exemplu, Sebire et. al., pe un lot ce a inclus 176923 persoane normopondrale, 79015 persoane moderat obeze și 31276 persoane foarte obeze a arătat că, comparativ cu persoanele normoponderale, persoanele obeze au prezentat un risc crescut de (la un interval de încredere de 99%): diabet gestațional (1.68 (1.53 - 1.84), 3.6 (3.25-3.98)); preeclampsie proteinurică (1.44 (1.28 - 1.62), 2.14 (1.85 - 2.47)); inducerea sarcinii (2.14 (1.85 - 2.47), 1.70 (1.64 - 1.76)); delivrență prin cezariană (1.30 (1.25 - 1.34), 1.83 (1.74-1.93)); hemoragie postpartum (1.16 (1.12 - 1.21), 1.39 (1.32 -1.46)); infecții genitale (1.24 (1.09 - 1.41), 1.30 (1.07-1.56)); infecții de tract urinar (1.17(1.04 - 1.33), 1.39 (1.18 - 1.63)); infectarea plăgii (1.27 (1.09 - 1.48), 2.24 (1.91 - 2.64)); greutate a nou născutului peste percentila 90 (1.57 (1.50 - 1.64), 2.36 (2.23 - 2.50)), decedintrauterin (1.10 (0.94 - 1.28), 1.40 (1.14-1.71))<sup>55</sup>.

Incidența nașterii prin operație cezariană în rândul gravidelor cu fibromatoză uterină in situ sau tratată în antecedente, a fost de 65%. Numai 10% din pacientele cu uter cicatricial postmiomectomie au născut pe căi naturale din care s-au înregistrat 3 cazuri de ruptură uterină (una pe făt mort antepartum, pe sarcină triplă la 26 săptămâni și sarcină gemelară la 32 săptămâni) ce au necesitat histerectomie de necesitate și transfuzii de sânge repetate. În capitolul fibromul uterin – sediul transdiferențierilor celulare se abordează compoziția celulară a fibroamelor, studiul imunohistochimic al acestora retrospective pe specimene de leiomiom uterin incluse la parafină arhivate (10 cazuri).

Am folosit anticorpi primari pentru D2-40 (clona D2-40, Biocare Medical, Concord, CA, USA, 1:100), CD34 (clona QBEnd/10, Biocare Medical, Concord, CA, USA, 1:50), CD44 (clona 156-3C11, Biocare Medical, Concord, CA, USA, 1:150), CD68 (clona KP1, Biocare Medical, Concord, CA, USA, 1:100), CD117/c-kit (clona Y145, Biocare Medical, Concord, CA, USA, 1:100), CD31 (PECAM-1) (clona BC2, Biocare Medical, Concord, CA, USA, 1:200), CD45RB (LCA, clona PD7/26, Biocare Medical, Concord, CA, USA, ready-to-use), p63 (clona 4A4, Biocare Medical, Concord, CA, USA, 1:100), Isl-1 (clona 1H9, Novus, Abingdon, UK, 1:150).

Imunomarcarea cu p63 (**fig.6-1**) a demonstrat faptul că celulele stromale cu morfologie telocitară nu exprimă acest marker în timp ce celulele stromale cu morfotip stem/progenitor, susținut prin raportul nucleocitoplasmatic mare, deci o cantitate redusă de citoplasmă, sunt p63- pozitive.

Podoplanina (D2-40), markerul limfatic, a marcat endoteliile ale unor vase limfatice, de calibru variat, în probele tisulare de leiomiom. Deasemenea, D2-40 a fost exprimat rar și în celulele stromale izolate. Important, D2-40 a fost exprimat pozitiv în capilare născânde și în endoteliile germinative, aspecte histologice care au obiectivat desfășurarea proceselor de limfvasculogeneză și limfangiogeneză în leiomiomul uterin.

Markerul monocitar/macrofagic CD68 a fost exprimat în celulele prezente în lumenele vasculare, aspect indicativ pentru alimentarea leiomiomului uterin cu celulele liniei mielomonocitare. Am identificat marginația celulelor intraluminale CD68+, care proiectau filopode prin care se ancorau la versantul adluminal al endoteliului. Celulele stromale multipolare de talie mare, cu citologie probabil macrofagică, au exprimat CD68; acestea proiectau prelungiri fine și moniliforme, de aspect telopodial. Astfel de celule CD68+ cu prelungiri telopodiale au părut a configura lumene, aparent implicate în procese de formare de neolumene. Deasemenea, celule

fibroblastoide cu telopode au exprimat CD68. Ocazional, lumene largi au apărut delimitate de endotelii CD68+.

Fibroamele uterine, deși sunt tumori monoclonale benigne ale miometrului, conțin celule cu fenotipuri diferite, predominant celule musculare netede și fibroblaști 60. A fost comparată expresia a diverși markeri în diferite țesuturi (fibrom/miometru, premenopauză/postmenopauză, patologia fibromului) 60. Aldehid-dehidrogenaza 1 (ALDH1A1) a fost considerabil redusă în fibroame față de miometru, actina de mușchi neted (SMA) nu a prezentat expresie diferită iar vimentina, CD31, și CD45 au fost reduse în fibroame față de miometru 60. Markerul de proliferare celulară PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) a fost crescut în fibroame față de țesutul miometrial 60. Expresiile ALDH1A1, vimentinei, CD31 și CD45 nu au fost modificate de statusul menopauzal 60. În fibroamele mici și miometru expresia CD31 a fost semnificativ mai mare decât în fibroamele voluminoase 60.

Tipul histopatologic de fibrom nu s-a corelat cu modificarea expresiilor SMA, vimentinei, ALDH1A1, CD31 și CD45.

Stroma conjunctivă tumorală constă din celule endoteliale (CE) vasculare, fibroblaști activați, celule inflamatorii infiltrative și matrice extracelulară 62. Fibroblaștii activați, cunoscuți și ca fibroblaști asociați cancerului (Cancer-Associated Fibroblasts, CAF) au un rol critic în dezvoltarea tumorală, progresia tumorii și metastazele în micromediul tumoral 62.

Diferite subpopulații de CAF exprimă paneluri parțial superpozabile de markeri, precum alfaactina de mușchi neted ( $\alpha$ -Smooth Muscle Actin,  $\alpha$ -SMA) sau receptorul  $\beta$  al factorului de creștere derivat plachetar (Platelet Derived Growth Factor Receptor  $\beta$ , PDGFR  $\beta$ ) 62. CAF mai sunt identificați și cu tenascina C, NG2, PDGFR  $\alpha$ , FAP, paladina, podoplanina, și exprimă deasemenea markeri mezenchimali precum vimentina, fibronectina, colagenul I, prolil-4 hidroxilaza și FSP-1 63. CAF potențează angiogeneza secretând factori care activează celulele endoteliale și pericitele 62. Sursa principală de CAF sunt fibroblaștii sau precursorii fibroblastici locali, stimulați de PDGF sau de Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) 62. Apoi sunt recrutate pericite din cadrul celulelor perivasculare progenitoare PDGFR $\beta$ +, pericitele stabilizând vasele și asigurând supraviețuirea vasculară în tumori 62. CAF susțin supraviețuirea sau proliferarea celulelor canceroase (Cancer Stem Cells, CSC) și pot funcționa precum celule de nișă 62. Pentru identificarea CSC sunt folosiți anumiți markeri, precum CD19, CD20, CD24, CD34, CD38, CD44, CD90, CD133, precum și enzima de detoxificare aldehid-dehidrogenaza 1 (ALDH1) care

menține capacitatea celulară stem 62. Un studiu *in vitro* al mentenanței CSC a folosit o linie celulară stromală cu celule care au exprimat puternic CD44 și a documentat un rol al CD44 stromal în menținerea caracteristicilor stem ale CSC 62.

CAF exprimă puternic CD44 în zonele hipoxice și avasculare iar expresia CD44 este upreglată de condiții de hipoxie și hiponutriție 62. Pozitivitatea CD44 crește după tratamentul cu inhibitori de angiogeneză 62. CD44 intervine și în rezistența celulelor canceroase maligne la medicamente. Tot în acest capitol se vorbește despre rolul telocitelor și al mastocitelor în fibromul uterin, despre expresia CD 44 în tumorile mioide uterine, expresia CD45 în leiomiomele uterine , rolul CD 44 în angiogeneza tumorală, în metaloproteazele și formarea de neovase și în mimetismul vasulogenic.

În capitolul Expresia podoplaninei în nișa stromală a fibromului uterin – falsele Telocite se vorbește de marker care identifică TC incluzând aici CD34, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , vimentina, EGFR și c-kit, sunt exprimați de asemenea în celule endoteliale (EC, Endothelial Cells), vasculare (VEC) și/sau limfatice (LEC) 201-205. Inițial, acești markeri au fost folosiți pentru a identifica celule interstițiale Cajal-like (ICLC, Interstitial Cajal-like Cells), redenumite ulterior precum TC 95, 156, 169, 180, 206-213. Însă, dovezile specificității pentru TC a acestor markeri au fost de regulă prezentate prin imagini cropate care nu indicat anatomia microscopică generală a țesuturilor respective. În TC nu au fost testați markeri LEC-specifici, cum sunt podoplanina, Prox-1 sau LYVE-1 214. TC au fost explorate în cea mai mare parte dintre studii pe secțiuni bidimensionale, fie în microscopia optică, fie în microscopia electronică de transmisie și deși s-a încercat identificarea unui model tridimensional în microscopia electronică de baleiaj 215-217, rezultatele obținute sunt discordante și nu pot indica un tip celular specific . Posibilitatea ca în volum TC să aibă morfologie în bandă indică faptul că secțiunea tubilor endoteliali, tangențială sau la nivelul unor astfel de tubi colabați, poate genera aspectul de false TC. În timp ce astfel de situații se pot demonstra clar în microscopia optică, pe secțiunile ultrafine pot conduce la interpretări eronate.

Ultimul capitol este reprezentat de concluziile tezei de doctorat.