

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XII – OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE**

BALINT OANA-ALEXANDRA



TEZĂ DE DOCTORAT

**ROLUL BIO-MARKERULUI CA-A125 ÎN
PATOLOGIA HIPERTENSIVĂ DE SARCINĂ**

Coordonator științific

PROF. UNIV. DR. PIRTEA LAURENȚIU

Timișoara

2023

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	V
Lista abrevierilor	VI
Indexul figurilor	VII
Indexul tabelelor	VIII
Mulțumiri.	IX
INTRODUCERE	X
PARTEA GENERALĂ - STARE ACTUALĂ A CUNOAȘTERII	1
1. PATOLOGIA HIPERTENSIVĂ DE SARCINĂ	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Definiție și clasificare	2
1.3. Factori de risc	6
1.4. Etiopatogeneză	9
1.5. Prevenție	19
2. METODE DE SCREENING ÎN PATOLOGIA HIPERTENSIVĂ DE SARCINĂ	22
2.1. Factori de risc materni	22
2.2. Tensiunea arterială medie	22
2.3. PAPP-A	23
2.4. PLGF și sFLT-1	24
2.5. Indexul de pulsilitate a arterelor uterine	26
2.6. Screening-ul combinat	27
3. UTILIZAREA CA-125 CA BIO-MARKER	28
3.1. Fiziopatologie	28
3.2. Rolul CA-125 ca marker tumoral	29
3.3. Rolul CA-125 ca marker în insuficiența cardiacă	30
3.4. Rolul CA-125 ca marker în pre-eclampsie	31
PARTEA SPECIALĂ	33
1. OBIECTIVE ȘTIINȚIFICE	33
2. Rolul CA-125 ca marker în managementul pre-eclampsiei severe	35
2.1. Materiale și metodă	35
2.2. Rezultate	39
2.3. Discuții	54
3. Evaluarea valorilor CA-125 în primul trimestru ca potențial marker în screeningul pre-eclampsiei	65
3.1. Materiale și metodă	65

3.2. Rezultate	69
3.3. Discuții	79
4. Concluzii și contribuții personale	87
<i>REFERINȚE</i>	93

Actuala teză de doctorat include o parte generală, teoretică, și o parte specială, compusă din două articole originale distincte, publicate anterior în reviste științifice de specialitate. Partea teoretică se concentrează pe colectarea și integrarea datelor relevante disponibile în literatură, în vederea caracterizării adecvate a contextului contemporan, respectiv a motivației științifice, pentru cercetările ulterioare, incluse în partea specială, ca documentează rolul bio-markerului CA-125 în patologia hipertensivă de sarcină.

Pentru a atinge obiectivele propuse, a fost elaborat un review cuprinzător a cunoștințelor actuale privind subiectul abordat, incluzând, elemente de epidemiologie, definiția clinică a formelor de patologie hipertensivă de sarcină, clasificarea patologiilor hipertensive de sarcină, mecanismul etiopatogenic al patologiei hipertensive de sarcină și elemente de prevenție. De asemenea, sunt prezentate metodele curente utilizate în screening-ul patologiei hipertensive de sarcină, identificându-se totodată dezavantajele strategiilor existente în practica clinică. Ultimul capitol din aceasta parte abordează bio-markerul CA-125, prezentându-se fiziopatologia acestui marker, precum și cunoștințele actuale privind utilizarea acestuia ca marker tumoral, marker al insuficienței cardiace și nu în ultimul rând în patologia hipertensivă de sarcină.

Ulterior, partea specială abordează subiectul de cercetare subliniat în partea generală, prin investigarea bio-markerului CA-125 în principalele contexte de utilitate clinică evidențiate, în vederea evaluării potențialului său în managementul patologiilor hipertensive de sarcină.

Investigarea bio-markerului CA-125 a permis elaborarea și publicarea a două articole originale. Așadar, teza actuală evaluează rolul CA-125 ca marker în managementul pre-eclampsiei severe precum și potențialul rol al CA-125 în screening-ul de prim trimestru al pre-eclampsiei.

Populația de studiu al tezei actuale cuprinde două serii de paciente gravide ce s-au prezentat în cadrul ambulatorului sau în sistem de spitalizare continuă pentru îngrijiri prenatale în cadrul secțiilor de Obstetrică-Ginecologie a

Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara în perioada ianuarie 2022 – iunie 2022, respectiv ianuarie 2022 – ianuarie 2023.

Primul studiu a inclus prima serie de paciente, totalizând un număr de 100 de gravide având ca principal criteriu de includere o vârstă de sarcină peste 25 săptămâni. Acest lot a fost divizat în 2 grupuri principale. Primul, a inclus 50 de paciente ce prezentau valori crescute ale valorilor tensiunii arteriale la momentul includerii în studiu, în timp ce al doilea grup a reprezentat grupul control cuprinzând 50 paciente cu valori normale ale tensiunii arteriale la momentul includerii și de asemenea ce până la momentul nașterii nu au fost diagnosticate cu o formă de hipertensiune indusă de sarcină. De la recrutare au fost excluse paciente ce nu au acceptat o monitorizare completă a sarcinii din momentul includerii în studiu, pacientele ce nu au putut furniza datele clinice din istoricul sarcinii propuse pentru analiză în designul cercetării, precum și gravidele cu antecedente de hipertensiune esențială cronică, boală renală sau hepatică cunoscută, diabet zaharat, patologie ginecologică ovariană sau uterină cunoscută, sarcină multiplă, anomalie fetală cunoscută și/sau sarcină obținută printr-un tehnică de reproducere asistată. Grupul gravidelor hipertensive a fost ulterior subdivizat conform criteriilor ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) în subgrupurile hipertensiune gestațională, pre-eclampsie non-severă și pre-eclampsie severă obținându-se subgrupuri de 22, 11, respectiv 17 paciente. Folosindu-se valorile tensiunii arteriale a fost calculată tensiunea arterială medie conform formulei $MAP = DP + 1/3(SP - DP)$.

Pentru fiecare gravidă inclusă în lot, au fost colectate o serie de parametrii socio-demografici (vârstă, paritate, fumat), clinici (vârsta de gestație, tensiunea arterială medie, istoricul obstetrical, tratamentul cu aspirină), și ecografici (indexul de pulsilitate a arterelor uterine din trimestrul I și/sau II) din istoricul sarcinii actuale. De asemenea au fost recoltate probe biologice serice și urinare conform standardului de evaluare a gravidelor cu patologie hipertensivă de sarcină recomandat în ghidul național: proteinurie pe 24h, trombocite, transaminaze, creatinina serică și lactatdehidrogenaza (LDH). Nu în ultimul rând

a fost recoltat și dozat markerul CA-125 prin metoda ECLIA conform standardelor laboratorului extern unde acesta a fost procesat. Toate sarcinile au fost urmărite până la naștere, informațiile privind prezența restricției de creștere fetală intrauterină, vârsta de gestație la naștere, greutatea nou-născutului la naștere, scorul APGAR la naștere respectiv necesitatea îngrijirilor în Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală a nou-născuților fiind colectate din baza de date a SCMUT.

În urma analizei descriptive a datelor colectate lotul înrolat a avut o vârstă medie de 29 ani cu o paritate ce a variat între 1 și 4 nașteri. De asemenea vârstă medie la înrolare a fost de 34.4 săptămâni de gestației. Nu au fost observate diferențe statistic semnificative din punct de vedere ale caracteristicilor populației din cele 2 grupuri, respectiv cu cele 3 subgrupuri. Din punct de vedere al istoricului gravidelor înrolate, 11% au prezentat antecedente de patologie hipertensivă la sarcinile anterioare, predominând în grupul pacientelor cu hipertensiune în sarcina curentă; 13% urmau un tratament profilactic cu aspirină în doză mică având; 16% au fost fumătoare.

Tensiunea arterială medie a arătat diferențe statistic semnificate între grupul normotensiv și toate subgrupurile cu hipertensiune și de asemenea între grupul cu hipertensiune gestațională și pre-eclampsia severă.

Comparația valorilor medii ai parametrilor biologici determinați a arătat diferențe semnificative între subgrupuri în ceea ce privește proteinuria pe 24 h, numărul trombocitelor și a lactatdehidrogenazei. Analiza valorilor markerului CA-125 a arătat valori medii progresiv crescătoare, de la o valoare de 8.97 U/ml pentru grupul normotensiv până la 21.23 U/ml pentru grupul cu pre-eclampsie severă. Diferențe statistic semnificative au fost observate între grupul normotensiv și grupul hipertensiv precum și între grupul cu pre-eclampsie severă și hipertensiune gestațională.

La analiza parametrilor legați de evoluția sarcinilor a fost observată o vârstă gestațională la naștere semnificativ mai mică pentru subgrupurile de gravide cu pre-eclampsie față de normotensive precum și o greutate mai mică la naștere. Nu au existat diferențe semnificative în relație cu scorul APGAR la

naștere. De asemenea, a fost observată o diferență semnificativă între media valorilor CA-125 între nou-născuții ce au necesitat îngrijiri în TI NN și cei ce nu au necesitat îngrijiri. Un alt aspect interesant a fost diferența statistic semnificativă între valoarea medie a CA-125 la mamele cu feți afectați de RCIU față de cele cu feși cu greutate normală pentru vârsta gestațională.

Testele de regresie Pearson au fost aplicate asupra parametrilor pentru testarea corelației. Între valoarea CA-125 și parametrii biologici și clinici au fost observate următoarele relații semnificative: o corelație pozitivă cu tensiunea arterială medie, proteinuria pe 24h și LDH și o corelație negativă cu numărul trombocitelor, vârsta gestațională și greutatea la naștere.

Pentru testarea performanței diagnostice o valoare limită (cutt-of) a fost calculată folosind o curbă ROC. Astfel, cea mai bună valoare predictivă pentru pre-eclampsia severă, cu o sensibilitate de 64.71% și o specificitate de 81.82% cu o valoare predictivă negativă de 81.8% este 19.8 U/ml.

În al doilea studiu, implicând cea de-a doua serie de paciente gravide, principalul criteriu de includere a fost vârsta de sarcină între 11+0/7 săptămâni și 14+0/7 săptămâni. Celelalte criterii de includere și excludere au fost similare primului studiu, subliniind necesitatea ca pacientele să accepte monitorizarea prenatală completă de la momentul includerii. Au fost recrutate 50 de paciente gravide.

Parametrii colectați au cuprins date socio-economice (vârstă, paritate, fumat), clinice (vârsta gestațională, istoric obstetrical, tratament cu aspirină, tensiunea arterială), paraclinice (indicele de pulsilitate a arterelor uterine – UtA-PI) și biologice (PAPP-A). Tensiunea arterială medie (MAP) a fost calculată pentru fiecare pacientă conform formulei $MAP = DP + 1/3(SP - DP)$. De asemenea valorile MAP, PAPP-A, UtA-PI au fost convertite în multiplii de mediană. Pentru fiecare pacientă a dozată valoarea markerului CA-125 prin procesarea prin metoda ECLIA conform standardelor laboratorului extern.

Toate pacientele au fost urmărite până la naștere. Au fost colectate date ce au inclus: valoarea tensiunii arteriale (în trimestrul al treilea), vârsta de

gestație la naștere, greutatea nou-născutului la naștere și scorul APGAR la naștere.

Vârsta medie a lotului inclus a fost de 29.3 ani cu o paritate între 0 și 3 nașteri. Vârsta gestațională la recrutare a fost de 12.3 săptămâni de gestație. Din datele colectate din istoricul pacientelor a fost observată că 4% din lot prezenta antecedente de patologie hipertensivă de sarcină, 9% erau fumătoare iar 20% dintre paciente urmau la momentul recrutării tratament cu aspirină în doza mica.

Valorile medii ai parametrilor clinici colectați au fost o MAP de 86.3 mmHg sau 1.01 MoM, un PAPP-A de 3.19 U/L sau 1.41 MoM, 12% dintre paciente având o valoare patologică (< 0.4 MoM). UtA-PI mediu a fost 1.18 MoM. Valoarea medie a CA-125 în lotul studiat a fost 20.2 UI/ml.

Teste de corelație au fost aplicate asupra parametrilor față de valoarea CA-125 observându-se o corelație pozitivă doar cu valorile PAPP-A de prim trimestru.

În trimestru al treilea, 12% dintre pacientele incluse au prezentat valori crescute ale tensiunii arteriale fiind diagnosticate conform criteriilor ACOG cu hipertensiune gestațională în 5 cazuri și pre-eclampsie non-severă într-un caz. MAP medie între grupul de normotensive și cele hipertensive a arătat o diferență semnificativă (96 mmHg vs. 113 mmHg, $p < 0.001$). Vârsta gestațională medie la naștere a fost 38.3 săptămâni de gestație, iar greutate medie a nou-născuților a fost 3223 grame. Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere al acestor parametri între grupul de normotensive și cel de hipertensive.

Teste de corelație au fost aplicate asupra parametrilor de trimestru trei și valoarea CA-125 din primul trimestru însă nu a fost observată nici o corelație. De asemenea a fost analizată diferența între valoarea medie a CA-125 între grupul normotensive în al treilea trimestru și grupul hipertensiv în al treilea trimestru (16.6 U/ml vs. 20.7 U/ml, $p = 0.34$)

Cercetarea actuală concretizată prin cele două articole originale publicate și-a propus evaluarea utilității markerului CA-125 într-un context diferit,

puțin cercetat în literatura actuală însă cu dovezi suficiente pentru a susține motivația științifică a tezei curente. Rezultatele obținute aduc dovezi medicale promițătoare pentru utilizarea sa în managementul patologiei hipertensive de sarcină, în special ca parametru paraclinic adițional actualelor criterii folosite în momente critice precum decizia de extracția a fătului sau de spitalizare a gravidei hipertensive. Mai mult, prin disponibilitatea și costurile sale, utilizarea sa are potențialul de a îmbunătăți managementul acestor paciente în zonele cu resurse limitate, zone în care patologia hipertensivă de sarcină rămâne o problemă majoră. Această cercetare este prima ce include o populație caucaziană, și de asemenea este prima ce abordează aspecte precum analiza relației cu parametrii ecografici și în special cu aspecte de evoluție fetală precum restricția de creștere intrauterină sau starea perinatală. Din păcate, rezultatele din primul trimestru exclud potențialul markerului ca parametru de screening. Cu toate acestea principala limitare a cercetării curente este reprezentată de loturile reduse numeric datorate în special dificultăților de recrutare din mediul spitalicesc de stat, sugerând astfel precauții în utilizarea rezultatelor publicate și necesitatea unor studii ulterioare.

În concluzie, dincolo de limitele recunoscute ale tezei actuale, dovezile raportate de cercetarea noastră oferă o nouă direcție interesantă și potențial utilă pentru bio-markerul CA-125 în domeniul larg al obstetricii moderne, deschizând și încurajând aplicații clinice promițătoare care ar putea îmbunătăți diferite aspecte ale managementului patologiei hipertensive de sarcinii.