



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Doctorand: Streinu Diana-Raluca

Domeniul de doctorat: Medicină

Școala Doctorală: Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Dana Liana Stoian

Titlul tezei de doctorat: *The Role of Cytological Evaluation in the Diagnostic Algorithm of Thyroid Nodular Disease*

MOTIVAREA CERCETĂRII

Patologia nodulară tiroidiană reprezintă una dintre cele mai frecvente situații întâlnite în practica clinică, iar diferențierea corectă între leziunile benigne și cele maligne constituie un element esențial al algoritmului diagnostic și terapeutic. Citologia prin puncție aspirativă cu ac fin reprezintă o metodă esențială de evaluare preoperatorie a nodulilor tiroidieni și are un rol important în stratificarea riscului și orientarea deciziei terapeutice. Performanța sa este însă influențată nu numai de interpretarea citomorfologică, ci și de calitatea probei, de conservarea acesteia și de tehnica de procesare.

În practica curentă, dificultățile diagnostice sunt deosebit de evidente în cazul categoriilor citologice indeterminate, în care suprapunerea caracteristicilor morfologice între leziunile benigne și cele maligne poate conduce la incertitudine diagnostică, repetarea puncției, efectuarea unor investigații suplimentare sau chiar la intervenții chirurgicale cu rol predominant diagnostic. În același timp, metodele convenționale de pregătire a frotiurilor pot fi asociate cu distribuție celulară neuniformă, alterarea relațiilor arhitecturale și apariția unor artefacte care pot influența interpretarea citologică.

Dezvoltarea diagnosticului molecular în patologia tiroidiană a evidențiat suplimentar necesitatea unor metode de procesare care să conserve materialul într-o manieră adecvată atât pentru evaluarea morfologică, cât și pentru investigațiile moleculare. Din această perspectivă, optimizarea etapei preanalitice a puncției aspirative cu ac fin reprezintă o direcție importantă pentru îmbunătățirea preciziei diagnostice și pentru integrarea unor modalități complementare de evaluare.

Pornind de la aceste considerente, cercetarea doctorală s-a concentrat asupra evaluării CytoMatrix (UCS Diagnostics Srl & Campus Bio-Medico, University of Rome, Rome, Italy), o matrice sintetică tridimensională destinată captării și conservării materialului aspirat. Sistemul



permite fixarea și includerea în parafină într-o manieră compatibilă cu fluxurile histopatologice uzuale, cu scopul de a menține relațiile arhitecturale dintre celule și de a facilita utilizarea ulterioară a materialului în investigații auxiliare. Ipoteza centrală a cercetării a fost aceea că procesarea asistată de o matrice tridimensională poate susține o evaluare citologică reproductibilă și poate crea premisele integrării diagnosticului morfologic cu cel molecular, fără a compromite aplicabilitatea clinică a metodei.

Obiectivul general al tezei a fost evaluarea rolului CytoMatrix în diagnosticul citologic al patologiei nodulare tiroidiene, printr-o abordare progresivă care a urmărit conservarea citomorfologică, aplicabilitatea clinică, comparația cu citologia convențională, compatibilitatea cu analiza moleculară și identificarea limitelor biologice ale metodei în situații patologice particulare.

EVOLUȚIA CERCETĂRII DOCTORALE ȘI CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Cercetarea doctorală a fost structurată ca un program translațional progresiv, pornind de la validarea metodologică în condiții controlate și continuând cu aplicarea în practica clinică, integrarea analizei moleculare și evaluarea limitelor diagnostice determinate de particularitățile biologice ale leziunilor tiroidiene. Această abordare a permis analiza platformei CytoMatrix din perspective complementare și integrarea rezultatelor într-un model coerent de evaluare citologică.

Prima etapă a cercetării a fost reprezentată de un studiu experimental ex vivo, realizat pe un lot de 50 de pacienți, care a urmărit evaluarea capacității CytoMatrix de a conserva materialul obținut prin puncție aspirativă cu ac fin din piese de tiroidectomie. Alegerea acestui model a permis reducerea variabilității procedurale și corelarea directă a interpretării citologice cu diagnosticul histopatologic definitiv. Au fost urmărite conservarea detaliilor nucleare, a organizării arhitecturale și a relațiilor spațiale dintre celule, precum și compatibilitatea metodei cu tehnicile uzuale de fixare, includere în parafină, secționare și colorare.

Rezultatele acestei prime etape au susținut fezabilitatea utilizării CytoMatrix pentru procesarea probelor citologice tiroidiene și au demonstrat menținerea unor caracteristici morfologice și arhitecturale relevante pentru interpretarea diagnostică. Totodată, compatibilitatea cu fluxurile histopatologice obișnuite și posibilitatea obținerii de secțiuni seriate au evidențiat potențialul metodei pentru arhivare și pentru investigații suplimentare.

A doua etapă a fost orientată către validarea clinică prospectivă și a inclus un lot de 80 de pacienți. Materialul obținut în urma puncției aspirative cu ac fin a fost procesat în paralel prin metoda convențională (aplicare directă pe lame) și prin CytoMatrix (aplicare directă pe matrice),



ceea ce a permis o comparație directă între cele două modalități de preparare și corelarea fiecăreia cu diagnosticul histopatologic definitiv. Designul pereche a redus influența heterogenității lezionale și a permis evaluarea diferențelor legate de procesarea și conservarea materialului.

În cadrul acestei etape au fost urmărite comparabilitatea diagnostică, comportamentul metodei în raport cu categoriile Bethesda și posibila contribuție a păstrării arhitecturii celulare în interpretarea leziunilor indeterminate. Rezultatele au arătat că CytoMatrix poate fi integrat în evaluarea preoperatorie și că prezintă un comportament diagnostic comparabil cu citologia convențională, fără tendință sistematică de supra- sau subclasificare. Cercetarea a susținut astfel utilizarea platformei ca metodă complementară, menită să completeze evaluarea convențională și nu să o înlocuiască.

Un interes particular a fost acordat leziunilor citologic indeterminate, în special celor încadrate în categoria Bethesda III și IV. În aceste situații, conservarea mai bună a relațiilor arhitecturale și a contextului spațial celular poate oferi informații morfologice suplimentare și poate contribui la o stratificare diagnostică mai coerentă. Cercetarea a evidențiat însă faptul că limitele biologice proprii anumitor leziuni nu pot fi eliminate exclusiv prin îmbunătățirea tehnicii de conservare.

A treia etapă a extins cercetarea către integrarea diagnosticului molecular și a inclus un lot de 33 de pacienți. În cadrul acestui studiu a fost evaluată posibilitatea utilizării materialului conservat prin CytoMatrix și inclus în parafină pentru extracția ADN și efectuarea unor investigații moleculare ulterioare. Rezultatele au demonstrat că, în majoritatea cazurilor, materialul obținut a fost adecvat pentru analiza moleculară și a permis identificarea mutației BRAF V600E în anumite cazuri, corespunzătoare carcinomului papilar tiroidian clasic.

Prin această etapă a fost demonstrată compatibilitatea dintre procesarea citologică pe matrice tridimensională și investigațiile moleculare, susținând posibilitatea utilizării aceleiași probe aspirate pentru evaluarea morfologică și pentru testarea moleculară. Această integrare constituie una dintre direcțiile importante ale diagnosticului de precizie în patologia tiroidiană.

Etapă finală a cercetării a urmărit evaluarea limitelor biologice ale citologiei prin analiza unui caz de tiroidită Riedel. Această patologie fibroinflamatorie rară, caracterizată prin fibroză extensivă și înlocuirea progresivă a parenchimului tiroidian, poate genera un tablou clinic, imagistic și citologic dificil de diferențiat de o leziune malignă. Analiza cazului a arătat că, atunci când materialul celular reprezentativ este redus sau absent, nici o metodă de conservare, indiferent de performanța sa tehnică, nu poate compensa complet lipsa substratului biologic necesar diagnosticului.



Contribuția personală a constat în participarea la conceperea și desfășurarea etapelor cercetării, aplicarea metodologiei clinice și citologice, integrarea rezultatelor experimentale, clinice și moleculare, precum și analiza critică a avantajelor și limitelor platformei investigate. Prin corelarea rezultatelor celor patru studii a fost posibilă delimitarea performanței tehnice a metodei de limitele determinate de biologia leziunii și definirea locului realist al CytoMatrix în citopatologia tiroidiană.

LUCRĂRI CARE FAC PARTE INTEGRANTĂ DIN TEZA DE DOCTORAT

Rezultatele obținute în cadrul programului doctoral au fost valorificate prin publicarea următoarelor lucrări științifice:

1. Streinu DR, Neagoe OC, Borlea A, Icma I, Derban M, Stoian D. *Enhancing diagnostic precision in thyroid nodule assessment: evaluating the efficacy of a novel cell preservation technique in fine-needle aspiration cytology*. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1438063. doi:10.3389/fendo.2024.1438063.
2. Streinu DR, Neagoe OC, Bena A, Stoian DL. *Assessment of an innovative synthetic matrix for enhanced cell preservation: evaluating its clinical utility and impact on diagnostic precision in thyroid fine-needle aspiration cytology*. BMC Endocr Disord. 2026. doi:10.1186/s12902-025-02147-0.
3. Streinu DR, Stoian DL, Neagoe OC, Derban M, Ciordas PD, Marian C. *Inside the Matrix: Integrated Cytology and Molecular Testing of Thyroid FNAC Samples Using a Commercial Synthetic 3D Scaffold*. Int J Mol Sci. 2025;26(22):11100. doi:10.3390/ijms262211100.
4. Streinu DR, Bena A, Icma I, Ivan C, Muntean C, Trăilă IA, Stoian DL. *From Cytology to Frozen Section: Diagnostic Challenges in Riedel's Thyroiditis—A Case Report and Brief Literature Review*. J Clin Med. 2026;15:2529. doi:10.3390/jcm15072529.

PRINCIPALELE REZULTATE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE ALE CERCETĂRII

Cercetarea doctorală a generat rezultate originale privind utilizarea unei matrice celulare sintetice tridimensionale pentru conservarea și procesarea materialului citologic obținut prin puncție aspirativă cu ac fin în patologia nodulară tiroidiană.

Un prim rezultat important îl constituie validarea utilizării CytoMatrix pentru probele citologice tiroidiene în condiții experimentale controlate. Studiul ex vivo a demonstrat că materialul celular poate fi conservat într-un format care permite menținerea detaliilor citomorfologice și a



organizării arhitecturale necesare interpretării diagnostice. Corelarea directă cu examenul histopatologic a susținut fezabilitatea tehnică și relevanța diagnostică a metodei.

O contribuție importantă a constat în evaluarea metodei în condiții clinice reale. Studiul II a demonstrat că CytoMatrix poate fi utilizat în cadrul evaluării preoperatorii a nodulilor tiroidieni și că oferă rezultate comparabile cu metoda convențională. Procesarea materialului într-un format inclus în parafină permite păstrarea unor relații arhitecturale care pot completa informațiile oferite de frotiul citologic clasic.

Cercetarea a adus informații relevante și în ceea ce privește leziunile citologic indeterminate. Conservarea relațiilor spațiale și a arhitecturii celulare poate facilita interpretarea anumitor cazuri și poate contribui la o apreciere mai coerentă a riscului citologic. Totodată, rezultatele au subliniat faptul că ambiguitatea biologică proprie anumitor leziuni tiroidiene nu poate fi eliminată printr-o tehnică de procesare, indiferent de calitatea conservării materialului.

O altă contribuție importantă este reprezentată de demonstrarea compatibilității CytoMatrix cu analiza moleculară. Posibilitatea de a utiliza materialul conservat și inclus în parafină pentru extracția ADN și pentru identificarea unor modificări moleculare relevante susține dezvoltarea unui flux diagnostic integrat, în care aceeași probă poate fi utilizată succesiv pentru evaluarea citomorfologică și moleculară.

Analiza cazului de tiroidită Riedel a adus o contribuție suplimentară prin definirea limitelor biologice ale tehnicilor de conservare. Rezultatele au arătat că, în prezența unei fibroze extinse și a unei celularități reduse, performanța diagnosticului citologic rămâne limitată indiferent de metoda de procesare. Această observație permite diferențierea între limitările tehnice ale procesării și limitările intrinseci determinate de natura leziunii.

În ansamblu, cercetarea poziționează CytoMatrix ca o metodă complementară în citopatologia tiroidiană, capabilă să conserve relațiile arhitecturale într-un format compatibil cu procesarea histopatologică și cu investigațiile moleculare. Prin conservarea arhitecturii celulare și posibilitatea efectuării investigațiilor moleculare din același material citologic, CytoMatrix poate completa evaluarea citologică convențională și poate contribui la o abordare diagnostică integrată a nodulilor tiroidieni.

Originalitatea cercetării rezidă în abordarea integrată și progresivă a platformei investigate, prin validare experimentală, evaluare prospectivă în practica clinică, integrare moleculară și analiză a limitelor biologice. Această succesiune a permis aprecierea realistă a avantajelor și a domeniului de aplicabilitate al tehnologiei și definirea poziției sale în algoritmul modern de diagnostic al patologiei nodulare tiroidiene.



DISEMINAREA REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Rezultatele cercetării doctorale au fost valorificate prin publicarea unor lucrări științifice în reviste internaționale de specialitate și prin prezentarea acestora în cadrul manifestărilor științifice.

Publicațiile rezultate din cercetarea doctorală au abordat succesiv principalele direcții ale proiectului: evaluarea fezabilității și performanței diagnostice a CytoMatrix, validarea sa în practica clinică, integrarea citologiei cu analiza moleculară și investigarea limitelor diagnostice într-o patologie tiroidiană rară și complexă.

Diseminarea rezultatelor prin publicații și prezentări științifice a contribuit la integrarea cercetării în circuitul academic și la creșterea vizibilității temei privind optimizarea diagnosticului citologic și molecular al nodulilor tiroidieni.

APRECIEREA CONDUCĂTORULUI DE DOCTORAT

Activitatea de cercetare desfășurată de doctoranda **Streinu Diana-Raluca** s-a caracterizat prin seriozitate, consecvență, rigoare științifică și implicare constantă pe parcursul programului doctoral.

Teza de doctorat abordează o temă actuală și relevantă pentru practica endocrinologică și citopatologică, prin evaluarea unei metode alternative de conservare a materialului obținut prin puncție aspirativă cu ac fin în patologia nodulară tiroidiană. Cercetarea a fost concepută într-o manieră progresivă, incluzând validarea experimentală, evaluarea clinică prospectivă, integrarea analizei moleculare și investigarea limitelor diagnostice determinate de particularitățile biologice ale unor leziuni complexe.

Rezultatele obținute aduc contribuții originale în domeniul diagnosticului citologic tiroidian și susțin fezabilitatea utilizării CytoMatrix ca metodă complementară pentru conservarea structurală și pentru integrarea investigațiilor morfologice și moleculare.

Publicarea rezultatelor în reviste științifice internaționale și prezentarea acestora în cadrul manifestărilor științifice confirmă relevanța și impactul activității de cercetare desfășurate.

Consider că obiectivele propuse în cadrul programului doctoral au fost îndeplinite, iar rezultatele obținute contribuie la dezvoltarea și rafinarea algoritmului de evaluare a patologiei nodulare tiroidiene.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ“ DIN TIMIȘOARA

Doctorand,
Dr. Streinu Diana-Raluca

Conducător de doctorat,
Prof. Univ. Dr. Dana Liana Stoian