

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ SI FARMACIE DIN CRAIOVA  
SCOALA DOCTORALĂ

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

***-REZUMAT-***

## **ASPECTE CLINICE, ENDOSCOPICE SI HISTOPATOLOGICE IN LEZIUNILE PREMALIGNNE SI MALIGNNE DE COLON**

Conducător de doctorat,  
Prof.Univ.Dr.Mogoanta Laurentiu

Student doctorand,  
Florescu-Tenea Ruxandra-Mihaela

CRAIOVA, 2019

# **CUPRINS**

INTRODUCERE

PARTEA GENERALA

## **CAPITOLUL 1.ANATOMIA SI HISTOLOGIA INTESTINULUI GROS**

1.1.ANATOMIA INTESTINULUI GROS

1.1.1.TOPOGRAFIA INTESTINULUI GROS

1.1.2.ASPECTUL EXTERN SI INTERN AL INTESTINULUI GROS

1.1.3.VASCULARIZATIA INTESTINULUI GROS

1.1.4.SISTEMUL LIMFATIC AL INTESTINULUI GROS

1.1.5.INERVATIA INTESTINULUI GROS

1.1.6.FUNCTIA INTESINULUI GROS

1.2.HISTOLOGIA INTESTINULUI GROS

1.2.1.MUCOASA

1.2.2.SUBMUCOASA

1.2.3.MUSCULARA MUCOASEI

1.2.4.SEROASA

## **CAPITOLUL 2.ETIOLOGIA SI DIAGNOSTICUL CANCERULUI COLO-RECTAL**

2.1.ETIOLOGIA CANCERULUI COLO-RECTAL

2.1.1.FACTORI EXOGENI

2.1.2.LEZIUNI PREMALIGNNE

2.1.3.SINDROAME EREDITARE

2.2.DIAGNOSTICUL CANCERULUI COLO-RECTAL

## **CAPITOLUL 3.TRATAMENTUL CANCERULUI COLO-RECTAL**

3.1.TRATAMENTUL CHIRURGICAL

3.2.TRATAMENTUL SISTEMIC

3.3.RADIOTERAPIA

CONTRIBUTII PERSONALE

## **CAPITOLUL 4.STUDIUL CLINIC SI IMAGISTIC AL LEZIUNILOR MALIGNNE SI PREMALIGNNE COLO-RECTALE**

4.1.MATERIALE SI METODE

4.1.1.MATERIALUL STUDIAT

4.1.2.EVALUAREA DATELOR STATISTICE

4.2.REZULTATE

4.3.DISCUTII

4.4.CONCLUZII

## **CAPITOLUL 5.STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL LEZIUNILOR MALIGNNE SI PEMALIGNNE COLO-RECTALE**

5.1.MATERIALE SI METODE

5.1.1.MATERIALUL STUDIAT

5.1.2.TEHNICA ANALIZEI HISTOPATOLOGICE

5.2.REZULTATE

5.3.DISCUTII

5.4.CONCLUZII

## **CAPITOLUL 6.STUDIUL IMUNOHISTOCHIMIC**

6.1.MATERIALE SI METODE

6.1.1.MATERIALUL STUDIAT

6.1.2.TEHNICA ANALIZEI IMUNOHISTOCHIMICE

6.2.REZULTATE

6.3.DISCUTII

6.4.CONCLUZII

CONCLUZII GENERALE

BIBLIOGRAFIA

### **CUVINTE CHEIE**

*cancer colorectal, adenocarcinom, colonoscopie, imunohistochimie, leziuni premaligne*

# **INTRODUCERE**

Cancerul colo-rectal este o importanta problema de sanatate la nivel mondial, in principal in tarile dezvoltate, prin numarul mare de cazuri diagnosticate anual dar si prin dificultatea diagnosticarii precoce a acestei neoplazii, devenind o importanta cauza de mortalitate in intreaga lume.

Aproximativ 80% din cancerurile colo-rectale au ca precursor polipul adenomatos colo-rectal (1), demonstrand astfel beneficiul enorm adus de colonoscopie in screeningul pacientilor pentru depistarea si indepartarea precoce a leziunilor cu risc.

Desi incercarile de a depasi limitarile actuale referitoare la neoplasmul de colon sunt multiple, acesta fiind unul din subiectele cu un grad mare de interes pentru cercetatori si clinicieni deopotriwa, raman in continuare numeroase mecanisme implicate in progresia rapida a patologiei care nu au fost pe deplin intelese.

Scopul acestei lucrari este de a aduce completari literaturii de specialitate privind factorii de prognostic negativ ai cancerului colorectal si importanta cunoasterii lor pentru un tratament personalizat eficient.

## **PARTEA GENERALA**

### **ANATOMIA SI HISTOLOGIA INTESTINULUI GROS**

Ultima portiune a tractului gastrointestinal este reprezentata de colon, intinzandu-se de la valva ileo-cecala pana la anus,avand urmatoarele parti componente:cec, colon ascendent, flexura hepatica, colon transvers, flexura splenica, colon descendent, colon sigmoid si rect. Principalele caracteristici ce il deosebesc de intestinul subtire sunt:diametrul crescut, cele trei benzi musculare longitudinale(taenia coli), dilatatiile saciforme (haustratiile) si prezenta apendicelor epiploice (2).

Colonul se diferentiaza de intestinul subtire prin mai multe caracteristici, una dintre acestea fiind calibrul colonului care este considerabil mai mare decat cel al intestinului subtire. Calibrul cel mai mare il masoara la nivelul cecului,scazand progresiv catre colonul sigmoid,pentru ca apoi sa creasca in dimensiuni la nivelul rectului, unde treimea inferioara este dilatata si formeaza ampula rectala. Diametrul mediu intern al intestinului gros este de 4,8 cm,colonul descendent avand dimensiunile colonice cele mai reduse (3).

Deși există anumite diferențe structurale între colonul drept și colonul stâng, aspectul microscopic este similar pe toată lungimea sa. Peretele digestiv este alcătuit din patru tunici distincte: mucoasa, submucoasa, musculară și seroasă.

Mucoasa colonului este compartimentul cel mai activ din punct de vedere metabolic și imunologic, deosebindu-se de mucoasa intestinului subțire prin absența vilozităților intestinale și plicilor circulare.

Submucosa este compusă din manunchiuri de țesut muscular neted, țesut fibroelastic și adipos printre care se găsește sistemul nervos enteric, sistemul vascular și cel limfatic. Musculara proprie a colonului este alcătuită dintr-un strat muscular circular intern și un strat extern longitudinal, deosebindu-se de musculara intestinului subțire prin cele trei benzi longitudinale groase formate din fibrele musculare ale stratului longitudinal, denumite tenii. Seroasa colonului este constituită din peritoneu, prezentând în porțiunile intraperitoneale ale colonului, la nivelul suprafeței antimezenterice, dilatații saciforme cu conținut adipos, denumite apendice epiploice (4).

## **ETIOLOGIA ȘI DIAGNOSTICUL CANCERULUI COLO-RECTAL**

### **Etiologia**

Datele furnizate de GLOBOCAN 2018 arată o creștere îngrijorătoare a ratei mortalității, cancerul colo-rectal ocupând al doilea loc în ceea ce privește mortalitatea. Distribuția cancerului colo-rectal la nivel mondial dispune de o variabilitate marcată.

Această variabilitate se poate datora atât factorilor genetici dar, conform noilor studii, factorii de mediu joacă un rol mult mai important ca cel genetic. Ca factori exogeni în apariția cancerului colo-rectal au fost demonstrare că având un rol important: aportul alimentar de carne roșie și carne procesată, fumatul și consumul de alcool.

În prezent se raportează un interes public ridicat asupra florei bacteriene intestinale, care fiziologic induce un răspuns imunosupresor, produce metaboliti cu rol în supresia tumorala și detoxifică substanțele responsabile de carcinogeneză (5).

Cunoașterea detaliată a leziunilor premaligne este foarte importantă întrucât îndepărtarea acestora duce la scăderea semnificativă a riscului de apariție al cancerului colo-rectal.

Polipii adenomatoși reprezintă substratul pentru 80% din cancerele colo-rectale. Leziunile premaligne descrise anterior se regăsesc și în cadrul sindroamelor ereditare, cu diferență că acestea din urmă prezintă modificări genetice mostenite. Aproximativ 1% din

cancerule coloretale sunt date de sindroamele polipozice ereditare si 1-3% de catre sindromul Lynch, acesta din urma fiind si cea mai cunoscuta forma de neoplazie colo-rectala ereditara.

### **Diagnosticul cancerului colo-rectal**

Actualmente metodele de screening cele mai folosite sunt reprezentate de evaluare hemoragiilor oculte prin testul imuhistochimic fecal (FIT) sau testul hemoragiei oculte fecale cu guaiac (FOBT) si evaluarea imagistica prin colonoscopie si sigmoidoscopie flexibila (6).

**Colonoscopia** este in continuare considerata a fi standardul de aur in diagnosticul atat al cancerului coloretal cat si al leziunilor premaligne prin capacitatea de biopsiere a formatiunilor tumorale decelate si de excizare a polipilor depistati, astfel inlaturand riscul de transformare al acestora in neoplazii.

**CT colonoscopia**, numita si colonoscopia virtuala, este o metoda noninvaziva, care nu necesita sedare si mult mai putin costisitoare fata de colonoscopie, date demonstrate intr-un studiu amplu din US (7).

**RMN-ul** reprezinta standardul de aur in depistarea si stadializarea formatiunilor tumorale situate la nivelul rectului, fiind necesara pentru stabilirea prognosticului bolii in functie de extensia loco-regionala si la distanta a tumorii primare.

## **TRATAMENTUL CANCERULUI COLO-RECTAL**

### **Tratatmentul chirurgical**

In cazul adenocarcinoamelor, care reprezinta peste 90% din neoplasmele coloretale, stadializarea TNM este cea care dicteaza tratamentul ulterior (8).

Astfel, stadiile clinice I-III de cancer colonic operabile au indicatie de interventie chirurgicala radicala per primam, exceptand prezenta unei tumori primare ce invadeaza alte structuri adiacente, care va beneficia de tratament neoadjuvant de citoreductie, la fel exceptand stadiile metastatice cand interventia chirurgicala se realizeaza pentru preventia sau tratamentul complicatiilor tumorilor primare.

Cancerul rectal este o entitate tratata distinct fata de cancerul colonic, astfel gradul de recidiva scazand de la 50% la sub 10% odata cu intrarea in practica medicala a exciziei mezorectului si a tratamentului preoperator, rectul fiind o localizare radiosensibila.

## **Tratamentul sistemic**

Consensul actual la nivel mondial in ceea ce priveste administrarea chimioterapiei adjuvante in stadiul II al bolii include urmatorii factori de risc: tumori pT4, grad de diferentiere crescut, invazie perineurala sau perivasculara, perforatia sau obstructia, precum si o limfodisectie suboptimala cu analizarea unui numar redus de ganglioni.

Instabilitatea microsatelitara face parte din noile metode de stratificare a prognosticului cancerului colonic,actualmente ghidurile internationale folosindu-l la scara larga in stadiul II al bolii,si de curand si in stadiul IV pentru a beneficia de tratament imunoterapic. Chimioterapia adjuvanta in stadiul III al bolii si-a demonstrat beneficiile, aducand un beneficiu de 22% pana la 32% in supravietuirea generala si o reducere de pana la 30% a riscului de recurenta a bolii (9). La ora actuala chimioterapia standard adjuvanta in cancerul colonic este reprezentata de administrarea unui reprezentat al sarurilor de platine, respectiv Oxaliplatin in asociere cu 5Fluorouracil iv pev sau echivalentul oral acesteia respectiv, Capecitabina.

Prima linie terapeutica in cancerul colo-rectal in stadiul metastatic este o combinatie de chimioterapie standard plus un agent biologic ce vizeaza fie factorul de crestere vascular angiogenetic, fie prin anticorpi care vizeaza receptorul factorului de crestere epidermal. Actualmente aceste terapii tintite molecular sunt folosite luand in considerare localizarea tumorii primare precum si statusul mutational RAS (10).

Un nou biomarker a fost introdus in practica medicala pentru a stratifica grupurile de risc in cancerul colo-rectal, respectiv mutatia la nivelul genei BRAF V600E.La ora actuala, ghidurile internationale recomanda ca determinarea mutatiei BRAF V600E sa se efectueze inca de la prima prezentare a unui pacient cu cancer colo-rectal metastatic intrucat aceasta poate dicta conduita terapeutica ulterioara.

## **Radioterapia**

Schema terapeutica actual folosita in cancerul rectal avansat loco-regional presupune administrarea de radio-chimioterapie concomitenta neoadjuvanta in vederea convertirii la operabilitate a tumorilor si o excizie in limite de siguranta oncologica.

# **CONTRIBUTII PERSONALE**

## **STUDIUL CLINIC SI IMAGISTIC AL LEZIUNILOR MALIGNNE SI PREMALIGNNE COLO-RECTALE**

### **Materialul studiat**

Am realizat un studiu retrospectiv si analitic ce a inclus 98 de pacienti din care 72 diagnosticati cu neoplasm colo-rectal si 26 cu leziuni precursorare malignitatii. Acestia au fost evaluati in perioada ianuarie 2013-noiembrie 2017 in cadrul Spitalului Clinic Judetean De Urgenta Craiova,sectia Medicina Interna si Centrului Medical Renasterea Craiova,Romania. Toti pacientii au fost diagnosticati prin colonoscopie cu prelevare de probe bioptice.

### **Rezultate**

Lotul de pacienti inclus a fost caracterizat in functie de urmasorii parametrii:sex,varsta,mediul de provenienta,simptomatologia la debut. in ceea ce priveste distributia pe sexe, am inregistrat o frecventa mult mai mare atat a neoplasmului colo-rectal cat si a leziunilor premaligne la nivelul pacientilor de sex masculin comparativ cu sexul feminin, cu un procent de 68.37% de pacienti din totalul de 98 studiat de sex masculin, respectiv 48 de barbati (66,67%) in cazul celor 72 de pacienti diagnosticati cu cancer colo-rectal si 19 cazuri la persoanele de sex masculin (73,08%) din totalul de 26 de pacienti cu leziuni premaligne.

Repartitia pe grupe de varsta a evidentiat o incidenta mare la pacientii cu varste cuprinse intre 60-69 ani, studiul incluzand 36 (36,73%) de pacienti in aceasta categorie din totalul de 98 inclusi in studiu. Aceeasi repartizare a fost identificata atat in cazul pacientilor cu cancer colo-rectal cat si la pacientii cu leziuni precursorare malignitatii. In ceea ce priveste repartitia in functie de mediul de provenienta, s-a observat o diferenta semnificativa fiind inclusi in studiu 62 (63,27%) de pacienti provenind din mediul urban.

Analizand simptomatologia relatata de pacient in momentul prezentarii la medic, in grupul pacientilor diagnosticati cu neoplasm colo-rectal s-a observat o predominanta a tulburarilor de tranzit, acestea fiind raportate la 51 de pacienti (70,83%) din cei 72 inclusi in studiu, urmate de sindromul anemic raportat in 42 de cazuri (58,33%).

Aceeasi repartitie a fost inregistrata si in grupul pacientilor cu leziuni precursorare malignitatii, 16 (61,54%) pacienti din totalul de 26 acuzand tulburari de tranzit si 6 (23.08%) pacienti fiind depistati cu sindrom anemic.



Leziunile evidentiare imagistic prin colonoscopie au fost impartite in functie de localizare. Astfel, atat in cazul leziunilor premaligne cat si in cazul neoplasmului colo-rectal localizarea cea mai frecventa a fost inregistrata la nivelul rectului, cu un procent de 59,18% (58 de cazuri) din totalul de 98 de pacienti inclusi in studiu, respectiv 59,72% (43 cazuri) in cazul pacientilor diagnosticati cu neoplasm colo-rectal si 57,69% (15 cazuri) in cazul pacientilor ce prezinta leziuni premaligne.

Aspectul imagistic la formatiunilor tumorale a fost de asemenea studiat, formatiunile tumorale fiind incluse in categorii aparte. Cea mai frecventa descriere macroscopica a fost cea a formatiunilor tumorale vegetante, ocupand 54,16% (39 pacienti) din lotul studiat de 72 de pacienti cu neoplasm colo-rectal.

Studiul nostru a incercat sa coreleze aspectul imagistic al leziunilor cu localizarea acestora. Astfel, in toate structurile anatomice ale intestinului gros, tumorile vegetante ocupa locul fruntas.

## **STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL LEZIUNILOR MALIGNNE SI PREMALIGNNE COLO-RECTALE**

### **Materiale si metode**

Au fost inclusi 98 de pacienti cu formatiuni tumorale evidentiare imagistic prin colonoscopie in cadrul sectiei de Medicina Interna a Spitalului Clinic Municipal Craiova si centrului medical privat Renasterea Craiova, fragmentele tumorale provenind din biopsia leziunilor. Toate probele au fost supuse examenului histopatologic prin tehnica de includere in parafina si coloratie specifica cu Hematoxilina-Eozina si Tricrom Goldner-Szeckeli, efectuate in cadrul Facultatii de Medicina Craiova departamentul Histologie si in cadrul cabinetului privat de Anatomie patologica Elana Med Craiova.

### **Rezultate**

Analiza histopatologica a formatiunilor tumorale, pe langa confirmarea malignitatii, aduce informatii importante pentru stabilirea conduitei terapeutice, integrarea intr-un grup de risc ce ii confera pacientului un anumit prognostic.

In studiul nostru am demonstrat ca tipul histopatologic cel mai frecvent intalnit la pacientii cu neoplasm colo-rectal este adenocarcinomul in procent de 94,47% (68 de cazuri), in concordanta cu datele din literatura de specialitate. Urmatorul tip histopatologic ca

frecventa a fost reprezentat de adenocarcinomul mucinos in proportie de 4,16% (3 cazuri) . De asemenea, a fost raportat un singur caz de carcinom cu celule in inel cu pecete (1,37%).

Analizand gradele de diferentiere ale formatiunilor tumorale, am constatat ca cel mai frecvent au fost intalnite leziunile moderat diferite (G2) in procent de 59.72% (43 cazuri ), urmate de cele bine diferite(G1) in proportie de 19.44% (14 cazuri), pe ultimele doua locuri situandu-se tumorile ce prezinta asociere intre gradul bine si moderat diferentiat (G1+G2) in procent de 13.89% (10 cazuri) si cel cu asocierea zonelor moderat si slab diferite (G2+G3) in procent de 6.94% (5 cazuri).

Corelarea gradului de diferentiere cu localizarea tumorii primare a demonstrat predominanta formatiunilor tumorale moderat diferite in toate segmentele anatomice analizate, respectiv colonul drept, colonul stang si rectul, cu un procent de 50% (3 cazuri) la nivelul colonului proximal, 47,83% (11 cazuri) la nivelul colonului distal si de 67,44% (29 cazuri) la nivelul rectului.

De asemenea, am analizat relatia dintre gradul de diferentiere si aspectul microscopic al leziunii primare. Formatunile tumorale moderat diferite (G2) au fost raportate ca fiind cele mai frecvente atat la nivelul tumorilor vegetante, cat si la nivelul tumorilor ulcero-vegetante si ulcero-infiltrative, cu urmatoarele valori procentuale: 61.54% (24 de cazuri) in cazul celor vegetante, 11 cazuri (57.89%) ulcero-vegetante si 6 cazuri (85,71%) ulcero-infiltrative. Tumorile pur infiltrative au fost asociate in mod egal atat cu tumori moderat diferite (G2) cat si cu tumori bine diferite (G1), precum si cu asocierea dintre celulele tumorale bine si moderat diferite (G1+G2), cu un procent de de 28,57% (2 cazuri).

In cazul carcinomului cu celule in inel in pecete si a adenocarcinoamelor mucinoase, acestea au fost descrise ca formatiuni tumorale care asociaza zone moderat si slab diferite, in concordanta cu datele prezentate in studii, acestea fiind formatiuni tumorale cu un caracter mai agresiv.

## **STUDIUL IMUNOHISTOCHEMIC AL LEZIUNILOR MALIGNNE**

### **Materiale si metode**

In studiul imunohistochimic au fost inclusi 20 de pacienti diagnosticati cu neoplasm colonic sau rectal in cadrul Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Craiova si in Clinica Renasterea Craiova. Acestia au fost selectati din lotul de 72 de pacienti care au fost depisati

imagistic cu formatiuni tumorale sau leziuni suspecte, ulterior fiind confirmata malignitatea prin examenul histopatologic al fragmentelor de tesut recoltate prin biopsie.

Analiza imunohistochimica a fragmentelor tumorale obtinute prin biopsie a fost realizata cu ajutorul urmatoarelor tipuri de anticorpi: anti-p53 (monoclonal mouse anti-human p53 protein, clone DO-7, Dako, 1:50 dilution); anti-CK7 (monoclonal mouse anti-human CK7, clone OV-TL 12/30, Dako, 1:50 dilution); anti-cluster of differentiation (CD) 34 (monoclonal mouse anti-human CD34 Class II, clone QBEnd10, Dako, 1:50 dilution); anti-CK20 (monoclonal mouse anti-human CK20, clone Ks20.8, Dako, 1:50 dilution); anti-Ki67 (monoclonal mouse anti-human Ki67, clone MIB-1, Dako, 1:50 dilution); anti-CK19 (monoclonal mouse anti-human CK19, clone RCK108, Dako, 1:50 dilution); anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-A (monoclonal mouse anti-human VEGF-A, clone VG1, Thermo Fisher Scientific, 1:200 dilution); anti- VEGF-C (polyclonal anti-human VEGF-C, Thermo Fisher Scientific, 1:100 dilution).

### **Rezultate**

In studiul nostru, evaluarea capacitatii de multiplicare a celulelor tumorale a fost realizata prin intermediul anticorpului anti-Ki67. S-a observat o corelare a indicelui de proliferare cu gradul de diferentiere al tumorii, tumorile bine diferentiate avand un indice Ki67 mult mai redus fara de tumorile cu componenta slab diferentiata ce prezinta un scor al indicelui de proliferare inalt, conferindu-le acestora un statut mai agresiv.

Studiul imunohistochimic a demonstrat reactii diverse ale formatiunilor tumorale la acesti markeri. In concordanta cu datele internationale, celulele tumorale analizate in prezentul studiu au prezentat reactie negativa la marcarea cu anticorpul anti-CK7. In contrast cu acest rezultat, imunomarcarea cu anticorp anti-CK19 a inregistrat rezultate pozitive in toate celulele tumorale independent de gradul de diferentiere al tumorii. Studiul nostru a inregistrat reactii variate ale imunomarcarii cu anticorpul anti-CK20, cu rezultate de la inalt pozitive la raspuns negativ in celulele tumorale, fara a se corela cu gradul de diferentiere al tumorii.

In studiul nostru, investigarea schimbarilor genetice ale proteinei tumorale p53, cunoscuta ca fiind gardianul genomului, aceasta fiind implicata in repararea leziunilor AND, a fost realizata prin evaluarea expresiei proteinei p53 la nivelul celulelor tumorale, cu un raspuns ce a variat de la intens pozitiv la negativ la anticorpul anti-p53. Variabilitatea expresiei genei TP53 la nivelul celulelor tumorale a fost demonstrata prin lipsa corelatiei raspunsului imunohistochimic cu gradul de diferentiere al tumorii.

Anticorpul anti-CD34 a fost utilizat în studiul actual pentru evaluarea microvascularizatiei tumorale, fiind demonstrata variabilitatea acestor tumori, raspunsul fiind diferit inclusiv de la o arie tumorală la alta. Cu toate acestea, a fost descrisa o corelație între gradul de diferențiere și raspunsul la anti-CD34. Formațiunile tumorale bine și moderat diferențiate au prezentat rețele microvasculare mai bogate, cu o expresie intens pozitivă la anticorpul anti-CD34. În contrast, tumorile cu componentă slab diferențiată au prezentat raspuns negativ.

În studiul nostru am analizat capacitatea celulelor tumorale ale neoplasmului colo-rectal de a stimula angiogeneza și limfoangiogeneza prin intermediul a doi markeri specifici și anume VEGF-A și VEGF-C. Markerul VEGF-A a fost studiat pentru angiogeneza, fiind implicat în proliferarea și migrația celulelor endoteliale, cu un rol important în medierea genelor responsabile cu formarea de noi vase. VEGF-C este un indicator al limfangiogenezei, stimulând direct proliferarea și migrația celulelor limfatice endoteliale, astfel promovând caracterul invaziv al cancerului colo-rectal prin intreruperea barierei endoteliale, anterior inițierii formării unor noi vase limfatice.

În studiul nostru, celulele tumorale au prezentat reacții atât pozitive cât și negative, în funcție de gradul de diferențiere al tumorii. Leziunile cu componentă slab diferențiată au avut un raspuns negativ sau de intensitate redusă la VEGF-A și VEGF-C, în timp ce celulele bine și moderat diferențiate au prezentat un raspuns intens pozitiv.

## **CONCLUZII**

În contrast cu eforturile susținute ale cercetătorilor din domeniul medical, curba supraviețuirii pacienților ce suferă de neoplasm colo-rectal este în scădere, demonstrând necesitatea dezvoltării unor noi ținte terapeutice care să îmbunătățească prognosticul acestei patologii.

Analiza datelor clinice a inclus repartitia lotului de studiu în funcție de vârstă, sex, mediul de proveniență, simptomatologia prezentă la internare, precum și corelații între aceste date. Evaluarea imagistică a urmărit precizarea localizării tumorii primare sau a leziunilor precursorare malignității precum și aspectul macroscopic al acestora.

Examenul histopatologic a precizat tipul histopatologic al tumorilor și al leziunilor premaligne, precum și asocierea acestora simultană, evaluând și gradul de diferențiere în cazul tumorilor maligne.

In studiul imunohistochimic au fost inclusi 20 de pacienti diagnosticati cu neoplasm colonic sau rectal , urmarindu-se evaluarea urmatoarelor markeri imunohistochimici: Ki67, p53, CK7, CK19, CK20, CD34, VEGF-A, VEGF-C.

Studiul actual a analizat diferite cazuri de neoplasm colorectal si leziuni premaligne fara a se inregistra diferente majore intre caracteristicile acelor pacienti.

Studiul nostru a concluzionat ca aparitia cancerului colo-rectal si a leziunilor premaligne este intalnita mai frecvent la persoane de sex masculin, din mediul urban, cu varsta de peste 60 ani, simptomatologia specifica fiind variabila in functie de localizarea primara. Localizarea cea mai frecventa atat a formatiunilor tumorale maligne cat si leziunilor precursore malignitatii au fost inregistrate la nivelul rectului. Aspectul imagistic predominant a fost de formatiuni tumorale vegetante.

In studiul nostru am demonstrat ca tipul histopatologic cel mai frecvent intalnit la pacientii cu neoplasm colo-rectal este adenocarcinomul.

In concluzie, analiza histopatologica amanuntita poate conduce la o mai buna intelegere a genezei tumorale, putand incadra pacientii in diverse grupuri de risc care sa beneficieze de tratament individualizat, mai agresiv sau mai putin agresiv, in functie de prognosticul conferit de datele obtinute prin analiza histopatologica a tumorii. Sunt necesare studii amanuntite si multiple pentru a putea analiza corelatiile intre datele supravietuirii, tratament si descrierea histopatologica.

Analiza imunohistochimica a presupus caracterizarea formatiunilor tumorale cu ajutorul unor markeri imunohistochimici specifici.

In primul rand, am efectuat evaluarea proliferarii celulare cu ajutorul anticorpului anti-Ki67, stabilindu-se o corelatie intre grading-ul tumoral si indicele de proliferare, fiind direct proportional cu cresterea gradului de diferentiere. In corelatie cu datele internationale imunohistochimice, celulele tumorale colo-rectale nu au prezentat reactie pozitiva la contactul cu anticorpul anti CK7. In contrast, celulele tumorale au prezentat reactii variate la imunomarcarea cu anticorpul anti CK20. anti CK19 ce a determinat reactii pozitive la nivelul celulelor tumorale, de asemenea fara a se corela cu gradul de diferentiere.

Capacitatea celulelor tumorale de a promova angiogeneza si limfangiogeneza a fost studiata cu ajutorul markerilor VEGF-A, respectiv VEGF-C. VEGF-A, implicat in angiogeneza a prezentat reactii pozitive in cazul formatiunilor tumorale bine si moderat diferentiate (G1,G2),in timp ce in cazul celulelor cu componenta slab diferentiata (G3) au prezentat raspuns negativ. Markerul VEGF-C a fost studiat pentru analiza limfangiogenezei,

cu rezultate identice cu cele raportate in studiul cu VEGF-A, expresia pozitiva corelandu-se cu grading-ul scazut tumoral (G1,G2).

Modernizarea si aparitia unor noi tehnici de caracterizare moleculara a evolutiei cancerului colo-rectal a condus la intelegerea ipotezei conform careia biomarkerii individuali reprezinta viitorul in diagnostic si tratament.

## **BIBLIOGRAFIE SELECTIVA**

1.Caspari R., Friedl W., Mandl M., Propping P., Möslein G.,Kadmon M., Timmermanns G., Knapp M., Jacobasch KH.,Ecker KW., Kreißler-Haag D.,Familial adenomatous polyposis:mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer.Lancet, 1994, 343(8898):629–632.

2.Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M.R.,Moore Clinically Oriented Anatomy, Seventh edition, Lippincott Williams and Wilkins,2014,pg246-253.

3.Helander HF., Fändriks L.,Surface area of the digestive tract - revisited.Scand J Gastroenterol. 2014 Jun;49(6):681-9.

4.Stacey E.M.,Histology for pathologists,Third edition,Lippincott Williams and Wilkins,2007 pag633-640, Mescher L.A.,Junqueira’s Basic Histology Text and Atlas,Thirteenth Edition,Mc Graw Hill Education,2013,pg316-322.

5.Yang Y.,Jobin C.,Microbial imbalance and intestinal pathologies:connections and contributions,Dis Model Mech. 2014 Oct;7(10):1131-42.

6.Day LW ,Velayos F.,Colorectal Cancer Screening and Surveillance in the Elderly: Updates and Controversies Gut Liver. 2015 Mar; 9(2): 143–151.

7.SawhneyTG, PyensonBS, RotterD,BerriosM, YeeJ.,Computed Tomography Colon ography Less Costly Than Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening of Commercially Insured Patients. Am Health Drug Benefits. 2018 Oct;11(7):353-361.

8.Fleming M., Ravula S., Tatishchev SF., Wang HL.,Colorectal carcinoma: Pathologic aspects.J Gastrointest Oncol. 2012 Sep; 3(3): 153–173.

9.Al B. Benson III, Deborah Schrag, Mark R. Somerfield, Alfred M. Cohen, Alvaro T. Figueredo, Patrick J. Flynn, Monika K. Krzyzanowska, Jean Maroun, Pamela McAllister, Eric Van Cutsem, Melissa Brouwers, Manya Charette, and Daniel G. Haller.,Adjuvant chemotherapy of stage III colon cancer. Semin Oncol 2005 32:S74-S77.

10.Eisterer W, Prager G.,Chemotherapy, Still an Option in the Twenty-First Century in Metastatic Colorectal Cancer?Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Jul 3.

