



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ



REZUMAT

**CORELAȚII ÎNTRE MARKERI AI INFLAMAȚIEI ȘI
FORMAȚIUNI TUMORALE DIN SFERA OMF ȘI
GASTROINTESTINALĂ**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

PROF. DR. ȘURLIN VALERIU MARIN

STUDENT-DOCTORAND:

PETRESCU MIHNEA OCTAVIAN

CRAIOVA

2020

CUPRINS

1. Introducere

2. Stadiul actual al cunoașterii

2.1. Epidemiologie

2.2. Factori de risc

2.3. Leziuni orale în cancerul gastrointestinal

2.4 Inflamația

2.5 Markeri inflamatori în literatură

3. Contribuții personale

3.1 Ipoteza de lucru și obiectivele generale

3.2 Metodologia generală a cercetării

3.3. Rezultate

3.3.1. Studiul 1

3.3.2. Studiul 2

3.3.3. Studiul 3

4. Discuții

5. Concluzii

6. Abrevieri utilizate în text

7. Bibliografie

8. Anexe

Cuvinte cheie: cancer, localizare oro-maxilo-facială și gastrointestinală, markeri inflamatori: NLR, PLR, LMR.

1. INTRODUCERE

În ultimii ani tot mai multe studii au luat în discuție legătura dintre inflamație și apariția și dezvoltarea diverselor tipuri de formațiuni tumorale.

Diversi markeri ce evidențiază prezența în organism a unui proces inflamator au fost corelați cu agresivitatea tumorală precum și un prognostic nefavorabil pentru mai multe tipuri de cancer. Aceștia sunt folosiți în unele afecțiuni tumorale pentru a urmări eficacitatea tratamentului aplicat.

Studiul din această lucrare și-a propus să cerceteze în sângele periferic al pacienților cunoscuți cu diverse afecțiuni tumorale în sfera OMF și gastrointestinală valoarea a 3 markeri ai inflamației și anume: NLR (raportul neutrofile pe limfocite), PLR (raportul dintre trombocite și limfocite) și LMR (raportul limfocitelor pe monocite).

În același timp lucrarea de față își propune să găsească o modalitate mai eficientă și la un cost mai mic de descoperire a posibilelor cazuri de cancer.

Astfel, obiectivul acestei lucrări a fost de a cerceta corelația dintre tipul de formațiune tumorală și trei markeri inflamatori, respectiv NLR (raportul neutrofile pe limfocite), PLR (raportul dintre trombocite și limfocite) și LMR (raportul limfocitelor pe monocite).

Lucrarea cuprinde două părți distincte: stadiul cunoașterii și cel de contribuții personale.

2. Stadiul actual al cunoașterii

Cuprinde clar și concis noțiuni în aproximativ 25 pagini despre epidemiologia cancerelor, incidența și factorii de risc. De asemenea de importanță deosebită sunt informațiile privind rolul inflamației în apariția și dezvoltarea cancerului.

Un capitol special a fost dedicat studiilor existente în literatura de specialitate privind valoarea markerilor inflamatori NLR, PLR, LMR, a rolului lor predictiv pentru depistarea formelor maligne, precum și a evoluției cazurilor.

3. Contribuții personale

Acest capitol este dedicat contribuției personale și cuprinde studiile personale referitoare la valorile a trei markeri ai inflamației pe care i-am urmărit în leziunile de la nivelul OMF și gastrointestinal.

Este structurat pe mai multe subcapitole separate, astfel: ipoteza de lucru și obiectivele generale, metoda de lucru, rezultatele, discuțiile și concluziile pentru cele 3 studii personale.

Subcapitolul referitor la „*Ipoteza de lucru și Obiectivele generale*” cuprinde motivele care au

stat la baza alegerii temei de cercetare, motivarea și obiectivele generale

Alegerea acestei teme s-a făcut ținând cont de morbiditatea și mortalitatea în creștere a tumorilor, evoluția gravă uneori nefastă, precum și de consecințele asupra pacienților.

De aceea am dorit să verific dacă markerii inflamatori pot fi utili în depistarea precoce a tumorilor, a posibilelor metastaze locale sau la distanță, mai ales că elementele sanguine sunt printre analizele de rutină la orice internare.

Lucrarea de față își propune ca **obiectiv al cercetării** de a studia corelația dintre tipul de formațiune tumorală și trei markeri inflamatori. Alegerea acestor markeri a fost motivată mai ales știind că fac parte din testele care se fac în mod uzual, obligatoriu la internarea în spital.

În subcapitolul „**Metodologia cercetării**” sunt descrise pe larg modul de abordare al temei dar și materialul și metoda utilizată pe parcursul cercetării

Studiul efectuat a fost realizat printr-o analiză clinico-statistică a leziunilor din sfera OMF dar și de la nivel gastrointestinal cu ajutorul examinărilor paraclinice și susținut de rezultatul examinărilor histopatologice.

Selecția pacienților a început prin găsirea tuturor cazurilor care aveau diagnosticul de leziune tumorală în cele două clinici (Clinica de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială și Clinica de Chirurgie I) a Spitalului Clinic Județean de Urgență din perioada ianuarie 2017 – iunie 2019.

Criteriile de includere a pacienților în acest studiu au fost: hemoleucograma completă încă de la internare, rezultatul examenului histopatologic al formațiunii tumorale.

Au fost **excluși** din studiul de față toți pacienții care erau cunoscuți: cu afecțiuni infecțioase sau inflamatorii, acute sau cronice; cei care nu aveau înregistrate preoperator valorile pentru numărul de neutrofile, limfocite, trombocite sau monocite, precum și pacienții al căror examen histopatologic a fost neconcludent sau nu a fost efectuat.

Pentru a prelucra statistic datele, acestea au fost introduse în Microsoft Excel 2016 v1809 și au fost folosite pentru a calcula și analiza cei trei markeri inflamatori, respectiv NLR, PLR și LMR în raport cu tipul de formațiune tumorală identificată în urma examenului histopatologic.

Statistica a fost realizată folosind „independent samples t-test” și „Receiver Operating Characteristic ” (ROC) folosind MedCalc 18.11.3.

În subcapitolul „**Rezultate**” sunt descrise cazurile în funcție de gen, localizare, rezultat histopatologic separat pe fiecare studiu efectuat.

Studiul 1 Tumori benigne și maligne din regiunea oro-maxilo-facială

Din totalul cazurilor clinice internate pe secția de Chirurgie OMF leziunile tumorale au

reprezentat aproximativ un sfert (24,28%), 246 pacienți cu formațiuni tumorale maligne și 141 cu tumori benigne. Astfel avem 236 de bărbați, reprezentând 61% din totalul cazurilor, față de numai 151 de femei (39%), rezultând o ratio de 1,5. S-a constatat că grupul malign este semnificativ mai în vârstă ($65,5 \pm 1,48$ ani) comparativ cu grupul benign ($56,47 \pm 2,82$ ani).

Am obținut o valoare medie a **NLR** de: 2,26 cu variații între 2,03 - 2,48 pentru pacienții cu leziuni orale benigne și de 3,13 (2,85 - 3,41) la pacienții cu leziuni orale maligne. Rezultatul obținut ne arată o diferență de 0,87 a NLR mediu între leziunile benigne și maligne.

Valoarea medie a **PLR** la pacienții cu leziuni benigne orale a fost de 107,9 în timp ce PLR în leziuni orale maligne a fost de 129,8. Se observă că valoarea este mai mare în cazul leziunilor maligne.

LMR mediu a fost de 4,88 (cu valori limite între 4,54-5,22) la pacienții cu leziuni orale benigne și de 3,9 (cu limite cuprinse între 3,62-4,24) la leziunile orale maligne.

Pacienții care prezentau metastaze au avut valoarea medie a NLR de 3,68, PLR de 141,64 și LMR de 3,65 comparativ cu pacienții fără metastaze unde valoarea medie a NLR a fost de 2,96, PLR de 118,38 și LMR de 4,39

Analiza curbei ROC pentru cei trei markeri NLR, PLR și LMR în prezicerea malignității sugerează o valoare de 1,9609 pentru NLR, 113,9565 pentru PLR și 3,2 pentru LMR.

Studiul 2 Carcinomul scuamos din sfera OMF

Ținând cont de examenul histopatologic cei 205 pacienți se împart astfel: 51 (25%) au carcinom bazocelular (BCC), 7 (3%) carcinom scuamos bine diferențiat, 36 (18%) carcinom scuamos bine și moderat diferențiat, 67 (33%) carcinom scuamos moderat diferențiat, 21 (10%) carcinom scuamos moderat și slab diferențiat, 23 (11%) carcinom scuamos slab diferențiat. În studiul nostru 142 au fost bărbați (reprezentând 69% din cazuri) și 63 femei (31%), cu o ratio de 2,25 pentru bărbați. Vârsta medie a pacienților din acest studiu a fost de $66,62 \pm 1,65$ cu diferențe semnificative între bărbați și femei ($65,77 \pm 2$ ani, respectiv $68 \pm 2,86$ ani) de aproximativ 3 ani în favoarea femeilor.

În cazul BCC am avut 51 cazuri dintre care 28 erau femei și 23 bărbați. De asemenea, am înregistrat 154 cazuri de SCC, dintre care 119 bărbați și 35 de femei.

Astfel, pentru BCC am găsit un NLR de 2,47, PLR de 105,67 și LMR de 4,5 iar pentru SCC valorile medii ale NLR au fost de 3,39, PLR de 138,4 și LMR de 3,63.

Analizând gradul de diferențiere celulară se poate constata că valorile NLR, PLR și LMR sunt strâns legate de acesta. În studiul nostru de șase ori mai mulți bărbați au avut carcinom scuamos moderat diferențiat comparativ cu femeile. Grupul pacienților cu carcinom scuamos moderat diferențiat a reprezentat o treime din cazuri totale din acest studiu.

Din totalul cazurilor cu carcinom scuamos slab diferențiat 47,8% au prezentat metastaze latero-

cervicale comparativ cu doar 1,9% din pacienții cu BCC; 0% din cei cu carcinom scuamos bine diferențiat; 33,3% din cei cu carcinom scuamos bine și moderat diferențiat; 25,3% din cei cu carcinom scuamos moderat diferențiat și 23,8% din cei cu carcinom scuamos moderat și slab diferențiat. Astfel din 205 de pacienți dintre care 142 bărbați (69%) și 63 de femei (31%), 28,8% din totalitatea bărbaților (41 cazuri) și doar 7,9% din totalitatea femeilor (5 cazuri) au avut metastaze ganglionare. Pacienții cu metastaze latero-cervicale au valoarea medie a NLR și PLR mai crescută, în timp ce valoarea medie pentru LMR este mai scăzută sugerând un răspuns inflamator crescut în populația cu metastaze.

Studiul 3 Valoarea markerilor inflamației în tumorile gastrointestinale

Din cei 1942 de pacienți internați pentru diverse patologii digestive ce au necesitat diagnostic, investigații și tratament de specialitate doar 145 de pacienți au respectat criteriile de includere și au fost selectați pentru studiul de față, reprezentând 7,46 % din totalul cazurilor internate în clinică în perioada studiată.

Dintre aceștia 53 au fost femei (36,55%) și 92 de bărbați (63,45%) cu o ratio de 1,73 pentru bărbați. Vârsta medie în cazul femeilor a fost de $68,09 \pm 2,86$ cu aproximativ 3 ani mai mult decât în cazul bărbaților $65,77 \pm 2,04$.

Analizând cei 3 markeri, NLR mediu a fost 4,61, PLR a fost de 185,96 și LMR mediu de 3,08. Valorile pentru toți trei markeri sunt sugestive pentru leziuni tumorale maligne.

În cazul femeilor din acest studiu, valorile medii pentru cei trei markeri au fost următoarele: 5,02 pentru NLR, 214,46 pentru PLR și de 3,25 pentru LMR.

În timp ce în cazul bărbaților, valorile medii pentru cei trei markeri au fost de: 4,37 pentru NLR, 169,54 pentru PLR și 2,97 pentru LMR.

4. Discuții

Dacă luăm în calcul că valorile medii ale NLR la persoanele adulte sănătoase s-a dovedit a fi 1,65 [$\pm 1,96$ SD: 0,78-3,53], înseamnă că valorile pe care le-am găsit în analiza noastră pe cei 387 de pacienți cuprinși în **studiul 1**, 151 de femei și 236 de bărbați, 141 cu leziuni benigne și 146 cu leziuni maligne în sfera OMF susțin ipoteza că NLR poate fi un marker al inflamației tumorale. Astfel, am observat în cadrul acestui studiu faptul că valorile medii ale NLR la pacienții cu formațiuni tumorale maligne în sfera OMF erau crescute față de cele normale de aproximativ două ori (3,13 față de 1,65).

Astfel în timp ce NLR mediu la subiecții fără metastaze a fost de numai 2,96 (cu limite între 2,66 și 3,26), la 58 pacienți (reprezentând 15% din cazuri) care au prezentat metastaze la nivelul regiunii latero-cervicale am găsit o valoare medie a NLR mult mai mare respectiv de 3,68 (2,96 - 4,4). Faptul că valoarea markerului crește odată cu apariția metastazelor susține exact ceea ce ne-am

propus să analizăm în această cercetare, adică valoarea de marker al gravității leziunilor tumorale.

La pacienții din studiul 1 în evaluările noastre privind valoarea medie a PLR am găsit o medie de 107,97 (cu variații cuprinse între 100,44 și 115,50 cu SD:45,22) la cei care prezentau leziuni orale benigne și 129,83 (cu valorii între 122,09 și 137,5865 cu SD:61,69) la cei cu leziuni orale maligne. Rezultă că există o diferență semnificativă de răspuns între grupurile benigne și maligne, cu valori mai mari pentru lotul malign.

LMR la persoanele sănătoase a fost raportată ca fiind 5,31 în timp ce în studiul nostru pe pacienți cu leziuni orale, LMR mediu a fost de 4,88 (cu variații între 4,54 și 5,22 cu SD 4,19) la pacienții cu leziuni orale benigne, respectiv cu 0,89 mai mare decât valorile găsite la cei cu leziuni orale maligne de 3.9 (3,62 la 4,24 cu SD:2,46), rezultatul obținut sugend o asociere ridicată între valorile LMR și prezența unei formațiuni tumorale.

Urmărind ROC și corelând valorile obținute cu rezultatele examenelor histopatologice, am observat că din cei 387 de pacienți aflați în primul studiu, doar 83 (21,44%) aveau toți cei trei markeri inflamatori, respectiv NLR, PLR și LMR, în zona malignă. Rezultatele histopatologice ale acestor 83 de cazuri au arătat că 71 (85,54%) au avut leziuni de natură malignă și doar 12 cazuri (14,45%) au avut tumori benigne.

În continuare, am observat că 67 de pacienți (reprezentând 17,31% din cazuri) care au avut doi markeri inflamatori NLR și PLR care se situau în zona ce sugera o tumoră malignă și un marker LMR indicând o leziune benignă. La aceste cazuri rezultatul histopatologic a fost de 47 pacienți cu leziuni maligne (adică 70,15% din cazuri) și 20 pacienți cu leziuni benign (29,85%).

Acest lucru ne sugerează că predicția referitoare la natura leziunilor poate fi mai exactă și în conformitate cu examenul histopatologic când se iau în calcul toți cei 3 markeri ai inflamației.

Astfel combinând valorile sugerate de ROC pentru malignitate pentru cei trei markeri ai inflamației respectiv NLR, PLR și LMR există o șansă mai mare de a diferenția o tumoră malignă de una benignă.

În **studiul 2** am continuat cercetarea din primul axându-mă numai asupra valorilor markerilor inflamației la pacienții cu afecțiuni maligne în sfera OMF la care examenul histopatologic a indicat *carcinom bazocelular* sau *carcinom scuamos* căutând să fac o comparație între cele două tipuri. Am observat o incidență mai mare la bărbați, respectiv 142 cazuri reprezentând 69% comparativ cu 63 de femei reprezentând numai 31% cazuri, rezultând astfel un ratio de 2.25. Studiul a evidențiat că valoarea medie pentru NLR la pacienții diagnosticați cu BCC a fost de 2,47 (cu limite cuprinse între 2,15 - 2,78; SD: 1,12) în timp ce pacienții cu SCC aveau un NLR mediu de 3,39 (cu limite între 2,98 - 3,8 și 2,56 SD), cu 0,92 mai mare. Valorile înregistrate pentru ambele forme de cancer sunt cu mult peste valoarea stabilită pentru persoanele adulte sănătoase de 1,65 [\pm 1,96 SD: 0,78-3,53].

În plus am observat, de asemenea, că valoarea medie a NLR este mai mare la pacienții care

un carcinom scuamos cu grad mai scăzut de diferențiere (3,72), comparativ cu pacienții cu grad mai crescut de diferențiere (3,08), acest lucru confirmând ideea că acest marker poate sugera gravitatea leziunii maligne. Creșterea valorii medii a markerului NLR odată cu avansarea gradului de diferențiere a tumorii din studiul efectuat este similar cu date din literatura de specialitate.

Valoarea medie a PLR crește în funcție de gradul de diferențiere celulară rezultatelor histopatologice. Astfel în timp ce în cazul carcinomului scuamos bine diferențiat avem o valoare medie de 123,63 în cazul celui slab diferențiat valoarea ajunge 139,91 (112,41- 167,40), în timp ce PLR mediu la persoanele adulte sănătoase este 132,4.

În cazul valorile medii ale **LMR** am sesizat o diferență minimă în ceea ce privește răspunsul inflamator între cele două grupuri. Astfel valoarea medie a fost de 4,5 (3,81 - 5,19; SD: 2,44) la pacienții cu BCC și 3,63 (3,29 - 3,98; SD: 2,16) la cei cu SCC, cu o diferență de 0,87. Acest rezultat este în concordanță cu așteptările noastre și sugerează valoare de marker de gravitate.

Valorile pe care le-am obținut pentru toți trei markeri semnifică un răspuns inflamator mai mare pentru SCC exact cum ne așteptam.

Am urmărit apoi valorile medii ale celor trei markeri la pacienții cu **metastaze** și am observat cu ușurință că în comparație cu pacienții fără metastaze ganglionare, la care valorile sunt NLR=2,99 ± 0,32, PLR=126,08 ± 9,15, pacienții cu metastaze latero-cervicale au valori medii pentru NLR=3,63 ± 0,72 și PLR=143,2 ± 18,39 mai crescute în timp ce valoarea medie pentru LMR este mai scăzută pentru ambele forme tumorale.

În cercetarea noastră am urmărit și valoarea celor trei markeri ai inflamației în cazul **localizării gastrointestinale a tumorilor**.

Distribuția celor 145 pacienți din studiul nostru cu confirmare histopatologică de tumoră gastrointestinală arată că afecțiunea este mai frecventă la bărbați, respectiv 63,45% din cazuri (92) comparativ cu femeile respectiv 36,55% din cazuri (53), ceea ce reprezintă o ratio de 1,73. Vârsta medie a pacienților diagnosticați cu leziunile maligne a fost la femei de 68,09 ± 2,86 ani, respectiv cu aproximativ 3 ani mai mult decât vârsta medie a bărbaților (65,77 ± 2,04 ani).

Studiul leziunilor maligne la nivelul tubului digestiv efectuat de noi arată că toți markerii cercetați au valori medii care sunt sugestive pentru a suspecta o tumoră malignă. Astfel valoarea medie a **NLR** a fost de 4,61 (cu limite între 3,93 - 5,28; SD: 4,11), valoare semnificativ crescută (de aproximativ 2,8 ori) față de valoarea normală sugerând prezența unei inflamații sistemice la pacienții cu cancer gastrointestinal. Dacă cercetăm valorile înregistrate pe sexe am constatat că NLR mediu la femei a avut valori mai mari 5,02 (cu variații 3,97 – 6,06 și SD: 3,79) decât la pacienții bărbați 4,37 (cu limite 3,48 – 5,26 și SD: 4,29).

Pentru al doilea marker cercetat de noi **PLR** la pacienții cu tumoră la nivelul gastrointestinal am găsit o valoare medie de 185,96 (cu variații între 168,54 - 203,38; SD: 106,13), mult crescută față

de valoarea medie în cazul persoanelor sănătoase sugerând de asemenea existența unei inflamații la pacienții cu cancer gastrointestinal. PLR este mai mare în cazul femeilor 214,46 (cu variații între 180,02 și 248, 91; SD: 124,96) comparativ cu cea găsită la bărbați 169, 54 (cu limite între 150,84 și 188,25; SD: 90,3).

Valoarea medie a celui de al treilea marker al inflamației **LMR** a fost de 3,08 (2,81 - 3,36; SD: 1,64) la pacienții cu cancer gastrointestinal în timp ce LMR la persoanele sănătoase a fost raportat ca fiind 5,31, sugerând astfel un răspuns inflamator crescut în pacienții cu formațiuni tumorale maligne gastrointestinale. Aceste valori sunt în concordanță cu alte studii care sugerează că un LMR scăzut este semn al unui prognostic prost.

În lucrarea noastră pacienții cu metastaze au avut valori medii ale NLR=4,61; PLR= 164,53 și LMR=2,58, în timp ce la pacienții fără metastaze valorile au fost NLR=4,58; PLR= 180,75 și LMR=3,16. Toate aceste valori susțin valoarea de marker al gravității leziunilor și de predicție a invaziei locale.

5. Concluzii

Diferențierea rapidă a unei leziuni orale benigne de una malignă poate fi o provocare reală în unele cazuri. O examinare clinică corectă a pacientului prin inspecția și palparea leziunii este esențială pentru un diagnostic.

Cercetarea pe care am făcut-o a avut drept scop tocmai evaluarea rolului pe care îl pot avea NLR, PLR și LMR în depistarea tipului de leziuni tumorale din sfera OMF și gastrointestinală.

1. Consider că rezultatele obținute prin cercetarea curentă au demonstrat că acești 3 markeri ai inflamației pot fi utili în predicția tipului de leziune tumorală, respectiv benignă sau malignă. Astfel markerii de inflamație au arătat o inflamație mai crescută în cazurile cu afecțiuni tumorale maligne.
2. Cu cât inflamația indicată de către acești markeri este mai accentuată cu atât a crescut probabilitatea ca leziunea tumorală să fie una mai agresivă și implicit evoluția ulterioară să fie una mai rezervată.
3. Rezultatele din cele trei studii pentru markerii inflamației sunt similare cu cele din literatura de specialitate. În unele cazuri valorile din cercetarea de față s-au dovedit ca fiind mai relevante decât cele cunoscute din studiile existente în literatură.
4. În cercetarea noastră, în cazul pacienților ce aveau metastaze reacțiile inflamatorii au fost mai accentuate comparativ cu lotul pacienților cu formațiuni tumorale maligne ce nu au avut metastaze. Valorile medii ale markerilor cresc și mai mult la pacienții cu leziuni maligne care prezintă metastaze. Faptul că valoarea markerului crește odată cu apariția metastazelor susține exact ceea ce ne-am propus să analizăm în această cercetare, adică valoarea de marker al gravității leziunilor tumorale.
5. Cei trei markeri luați în studiu, respectiv NLR, PLR și LMR au arătat un grad mai crescut de inflamație în cazul SCC comparativ cu BCC.

6. Dacă luăm în discuție/dacă ne referim la vârsta medie a pacienților cu patologie tumorală incluși în cercetarea noastră subliniem următoarele aspecte:
 - vârsta medie este peste 60 ani,
 - este mai crescută în cazul celor cu formațiuni maligne comparativ cu cei cu tumori benigne
7. Cel de-al doilea parametru important în studiul patologiei tumorale se referă la genul pacienților. În cercetarea noastră, am observat că predomină afectarea populației de gen masculin cu o medie cuprinsă între 61% și 69% reprezentând o ratio față de femei între 1,5 și 2,25.
8. Combinarea celor trei markeri, după stabilirea unei valori de referință prin ROC, a crescut valoarea de predictibilitate a tipului de leziune tumorală, respectiv benignă sau malignă.
9. Există de asemenea unele limitări ale cercetării, pe care trebuie să le recunoaștem respectiv numărul mic de pacienți la care s-au analizat valorile markerilor ai inflamației, precum și faptul că acest studiu este retroactiv. Acest lucru poate fi corectat prin continuarea/extinderea cercetării și adăugarea de noi cazuri.
10. Depistarea în faze incipiente a afecțiunilor maligne este de importanță vitală întrucât instituirea unui tratament specific precoce, bine condus poate reduce costul pentru societate, dar mai ales ar crește șansele de supraviețuire, dacă nu chiar de vindecare.