

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**MODIFICĂRI MORFOLOGICE
INDUSE DE
RADIOTERAPIA
NEOADJUVANTĂ
ÎN
CANCERUL RECTAL**

**Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA**

**Student - Doctorand:
Cecil Sorin MIREA**

CRAIOVA 2014

CUPRINS

CUPRINS	I
ABREVIERI	VI
INTRODUCERE	1
STADIUL CUNOAȘTERII	4
CAPITOLUL I ANATOMIA CHIRURGICALĂ A COLONULUI	5
ISTORIC	6
EMBRIOGENEZA	6
ANATOMIE DESCRIPTIVĂ	8
<i>Structura intestinului gros</i>	9
<i>Anatomia chirurgicală a rectului și canalului anal</i>	11
CAPITOLUL II CANCERUL COLO-RECTAL ÎNCADRARE GENERALĂ	16
TENDINTE DEMOGRAFICE	17
ETIOPATOGENIA CCR	18
<i>Patogeneza moleculară în CCR ereditar</i>	19
<i>Căile moleculare ale tumorigenezei CCR</i>	21
<i>Genele tumorale supresoare</i>	23
<i>Oncogenele</i>	24
<i>Antioxidanții</i>	27
<i>Angiogeneza tumorală</i>	27
<i>Apoptoza</i>	29
<i>Cancerul colonic neereditar</i>	29
CAPITOLUL III	30
PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN CANCERUL COLO-RECTAL	30
ELEMENTE DE DIAGNOSTIC CLINIC	31
<i>Examenul local</i>	31
<i>Examinarea paraclinică</i>	32
MORFOPATOLOGIE	35
<i>Evoluția naturală a cancerului</i>	35
<i>Clasificări</i>	38
<i>Clasificarea lui Dukes</i>	39
<i>Clasificarea Astler Coler actualizată (Modified Astler Coler, MAC)</i>	39
<i>Stadializarea TNM pentru carcinomul colo-rectal</i>	40
ASPECTE MACROSCOPICE	42
<i>Forma polipoidă</i>	42
<i>Forma ulcerativă</i>	42
<i>Forma infiltrativă</i>	43
HISTOPATOLOGIA TUMORII PRIMARE	43
<i>Adenocarcinomul</i>	44
<i>Carcinomul coloid (mucinos)</i>	45
<i>Carcinomul cu celule în "inel cu pecete"</i>	45
<i>Carcinomul cu celule mici</i>	46
<i>Carcinomul schiros</i>	46
<i>Carcinomul medular</i>	46
<i>Carcinomul adenoscuamos</i>	47
<i>Carcinomul nediferențiat</i>	47
<i>Mixt carcinoid – adenocarcinom</i>	47
<i>Coriocarcinomul</i>	48
<i>Alte subtipuri rare de cancer de colon</i>	48
<i>Gradul de diferențiere tumorală</i>	48
TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CCR	49

<i>Intervenții chirurgicale practicate în CCR</i>	51
CAPITOLUL IV CARCINOMUL RECTAL PARTICULARITĂȚI CLINICO-MORFOLOGICE	57
ELEMENTE DE DIAGNOSTIC CLINIC	58
EXAMINAREA PARACLINICĂ	59
MORFOPATOLOGIE	61
TRATAMENT	64
<i>Iradierea</i>	64
<i>Tratamentul chirurgical</i>	67
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	70
CAPITOLUL V MATERIAL ȘI METODE	71
MATERIALUL STUDIAT	72
METODE DE LUCRU	72
<i>Tipul de studiu și algoritmul de investigație</i>	72
<i>Parametrii evaluați</i>	73
<i>Examenul histopatologic</i>	74
<i>Achiziția imaginilor microscopice</i>	75
<i>Determinările morfologice cantitative</i>	75
<i>Prelucrarea și interpretarea datelor</i>	75
CAPITOLUL VI STUDIUL CLINIC	82
GENUL PACIENTILOR	83
VÂRSTA PACIENTILOR	84
MEDIUL DE PROVENIENȚĂ	87
MODUL DE INTERNARE	88
STAREA LA INTERNARE	89
TIPUL DE INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ	92
COMPLICAȚII POSTOPERATORII	93
REINTERVENȚII	95
MORTALITATEA POSTOPERATORIE	97
CAPITOLUL VII STUDIUL MORFOLOGIC	98
EVALUAREA MACROSCOPICĂ	99
<i>Localizarea</i>	99
<i>Aspectul macroscopic</i>	102
<i>Diametrul longitudinal al tumorii</i>	105
<i>Extensia laterală a tumorii</i>	107
EVALUAREA MICROSCOPICĂ	110
<i>Evaluarea structurilor peretelui normal</i>	110
<i>Evaluarea morfometrică a tumorii</i>	130
<i>Tipul histopatologic</i>	156
<i>Prezența inflamației</i>	164
<i>Prezența necrozei</i>	167
<i>Invazia peretelui rectal (pT)</i>	168
<i>Invazia regională ganglionară (pN)</i>	172
<i>Invazia la distanță (M)</i>	173
<i>Stadializarea TNM</i>	174
<i>Modificări induse de radioterapie</i>	174
CAPITOLUL VIII CORELAȚII CLINICO-MORFOLOGICE	181
PROFILURILE CLINICE ALE GRUPURILOR STUDIAȚE	182
PROFILURILE MORFOLOGICE ALE TUMORILOR STUDIAȚE	183
CONCLUZII	187
BIBLIOGRAFIE	190

CUVINTE CHEIE: cancerul rectal, iradiere neoadjuvantă, carcinogeneza, exereză chirurgicală, morfopatologie, analiza statistică, corelații.

INTRODUCERE

Cancerul colo-rectal reprezintă o problemă majoră în patologia malignă a tubului digestiv și constituie o adevărată provocare în elaborarea strategiilor diagnostice și terapeutice.

În prezentul studiu considerăm că îmbunătățirea diagnosticului morfopatologic prin analiza calitativă histologică cu ajutorul tehnicilor de colorație, precum și analiza obiectivă, cantitativă la nivel optic și ultrastructural cu ajutorul tehnicilor de morfometrie asistată de calculator pe baza explorării piesei de exereză atât a tumorilor rectale neiradiate cât și a celor iradiate preoperator poate duce la o apreciere mai corectă asupra statusului evolutiv al tumorii, îmbunătățindu-se astfel prognosticul acestor pacienți.

STADIUL CUNOAȘTERII

O diagnosticare corespunzătoare și o stadializare pe măsură reprezintă idealul în ceea ce privește alegerea terapiei.

Tumorile distale situate la 15 cm sau mai puțin de porțiunea anală (măsurată cu sigmoidoscopul rigid) sunt clasificate ca aparținând rectului, peste 15 cm fiind considerate tumori ale colonului distal.

Histopatologia tumorii primare are semnificație prognostică negativă dovedită doar în cazul unor tipuri speciale de adenoarcinoame: carcinomul mucinos, carcinomul cu celule „în inel cu pecete”, carcinomul cu celule mici și carcinomul schiros [El Demellawy et al., 2007, Washington et al., 2009, Willett, 2001, Nakahara et al., 1992].

Pentru clasificarea cancerului de colon sunt folosite mai multe sisteme, cea mai satisfăcătoare fiind considerată clasificarea/stadializarea TNM (Tumour, Node, Metastases) – ce este alcătuită la propunerea UICC (Union Internationale Contre le Cancer) și AJCC (American Joint Commission of Cancer) și are în vedere cele trei elemente componente.

Pentru pacienții care prezintă un cancer local avansat și în special pentru cazurile de cancer rectal fix, fracționarea convențională preoperatorie RT (45-50 Gy în 5.5-6 săptămâni) poate reduce dimensiunea tumorii, astfel facilitând rezecția.

Aspectele histologice ale regresiei tumorale la tumorile rectale iradiate sunt similare cu cele ale unei inflamații subacute-cronice deoarece majoritatea tumorilor sunt rezecate după o pauză de câteva săptămâni de la finalizarea tratamentului preoperator.

Modificările regresive semnificative la tumorile iradiate pot duce la dispariția completă a celulelor maligne și înlocuirea țesutului tumoral cu țesut de granulație fibros sau fibro-inflamator. Se pot vedea și semnele de resorbție precum reacția histiocitară cu macrofage încărcate cu hemosiderină și macrofagele "spumoase", depozitele de colesterol, reacția de corp străin și calcificările distrofice [Damjanov și O'Neil 2009; Langer et al. 2009; Becker et al. 2003; Shia et al. 2004].

Regresia tumorală la tumorile iradiate poate urma un model centrifug însă, chiar dacă tumora superficială a regresat, tumora reziduală poate fi găsită în straturile profunde ale patului tumoral sau respectiv către periferie [Becker et al. 2003].

Țesutul non-neoplazic la pacienții neiradiați poate suferi și el modificări asociate tratamentului, cum ar fi ulcerări inflamatorii non-tumorale, edem submucos și inflamații.

Pentru pacienții care prezintă un cancer local avansat și în special pentru cazurile de cancer rectal fix, fracționarea convențională preoperatorie RT (45-50 Gy în 5.5-6 săptămâni) poate reduce dimensiunea tumorii, astfel facilitând rezecția.

Rezecția chirurgicală este piatra de temelie a tratamentului curativ. Cancerele superficial invazive, mici, pot fi gestionate în mod eficient cu proceduri chirurgicale limitate, cum ar fi excizia locală [Mirea et al., 2013]. Cu toate acestea, majoritatea pacienților au tumori profund invazive care necesită o intervenție chirurgicală mai extinsă, cum ar fi proctectomia sau rezecția abdominoperineală [Ionescu and Szabo, 1984, Rădulescu and Belușică, 1999, Willett, 1998]. La ora actuală există multe discuții legate de tipul de intervenție chirurgicală care trebuie efectuată în cancerul de rect, cel mai important factor care condiționează tipul de intervenție fiind înălțimea tumorii în raport cu aparatul sfincterian [Ionescu and Szabo, 1984, Angelescu et al., 2003].

CONTRIBUȚII PERSONALE

OBIECTIVELE STUDIULUI DE CERCETARE

Tema abordată este de mare actualitate și interes, fiind importantă determinarea unei conduite terapeutice corecte condiționată de diferitele manifestări clinice precum și de caracterele morfologice ale tumorilor rectale care au fost sau nu supuse iradierii preoperatorii.

Obiectivul major al proiectului de cercetare este de a evidenția impactul radioterapiei neoadjuvante asupra profilului clinic și morfologic al tumorilor rectale și a țesuturilor din jur comparativ cu cel al cazurilor de tumori rectale ce nu au fost supuse radioterapiei.

MATERIAL ȘI METODE

Baza de studiu a fost constituită dintr-un lot de 59 pacienți internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, în cadrul Secțiilor de Chirurgie I – II - III, în perioada -2013 - studiul propunându-și a fi de tip prospectiv.

Fragmentele de țesut tumoral au fost supuse tehnicilor histologice clasice de prelucrare (fixare și includere la parafină) după care au fost efectuate secțiuni seriate din fiecare bloc care au fost colorate cu metode clasice de colorare.

REZULTATE

PROFIL CLINIC

Analiza rezultatelor evaluării parametrilor clinici la cele două loturi de tumori maligne dezvoltate la nivelul rectului a sugerat conturarea unor profiluri diferite la cele două tipuri de tumori.

Carcinoamele rectale studiate, atât cele neiradiate cât și cele iradiate au fost net mai frecvente la bărbați, numărul acestora fiind de peste două ori mai mare decât cel al femeilor, situație întâlnită și în alte studii internaționale [Purim et al., 2013, Toyoda et al., 2009, Debucquoy et al., 2009, Wiegering et al., 2014].

Modul de distribuție al pacienților în funcție de perioadele de vârstă a evidențiat o pondere mai mare a cazurilor în decada VI-VIII de viață la ambele loturi cu o medie de vârstă de 66,32% la lotul neiradia și de 63,48% la lotul iradiat, date care sunt asemănătoare cu datele obținute în alte studii internaționale [Wiegering et al., 2014, Debucquoy et al., 2009].

Modul de distribuție al pacienților în funcție de modul de internare este diferit între cele două loturi, în sensul că la pacienții iradiați preoperator internarea este în

special electivă, pe când la cazurile neiradiate ponderea internării prin urgență este mult mai mare.

În grupul de pacienți supuși radioterapiei preoperatorii tabloul clinic a fost unul mai "blând", dominat de rectoragie, și cu foarte puține cazuri în care a fost unul complex, constituit din asocieri ale principalelor manifestări clinice evocatoare dar și alarmante. La pacienții care nu au fost supuși radioterapiei preoperatorii, tabloul clinic a fost fie unul complex, conținând însă cel puțin semnele evocatoare ale sindromului alarmant de ocluzie intestinală, fie a fost reprezentat de sindromul de ocluzie intestinală.

Ponderea mai mare a intervențiilor chirurgicale la pacienții iradiați a fost reprezentată de amputația de rect, fapt datorat localizării tumorilor rectale la acest lot în segmentele rectale mediu și inferior. Pentru tumorile localizate la nivelul jonctiunii recto-sigmoidiene și a rectului superior, intervenția chirurgicală cea mai folosită a fost rezecția rectosigmoidiană pe cale anterioară Dixon. Rezecția Hartmann a fost utilizată la pacienții internați prin urgență sau la cei cu stare generală alterată.

Complicațiile postoperatorii, la grupul de pacienți care nu au fost supuși radioterapiei preoperatorii, au fost de aproape două ori mai frecvente decât la grupul de pacienți care au fost supuși radioterapiei preoperatorii. Cea mai mare pondere a avut-o ileusul dinamic postoperator (56,25% din cazurile cu complicații abdominale), care a survenit mai ales la pacienții operați în regim de urgență și la pacienții operați electiv cu stare generală precară.

În cazuistica studiată, decesul postoperator a fost întâlnit numai în grupul pacienților care nu au fost supuși radioterapiei preoperatorii, și anume la cinci pacienți care au reprezentat 8% din numărul total de pacienți și 14,7% din pacienții care nu au fost supuși radioterapiei preoperatorii

Evaluarea macroscopică

La grupul de pacienți care nu au fost supuși radioterapiei preoperatorii, tumorile au fost localizate cel mai frecvent în segmentele superioare ale rectului, respectiv la nivelul jonctiunii rectosigmoidiene și apoi la nivelul segmentului superior al rectului. La grupul de pacienți care au fost supuși radioterapiei preoperatorii, aproape 90% din tumori au fost localizate la nivelul segmentului rectal inferior – peste jumătate din cazuri, și la nivelul segmentului rectal mediu – încă o treime din cazuri.

În grupul de pacienți care nu au fost supuși radioterapiei preoperatorii au dominat formele vegetante și ulcerate de tumori urmate de formele ulcerate și de cele infiltrative, cu sau fără ulceratii, în timp ce în grupul de pacienți care au fost supuși radioterapiei preoperatorii, raportul s-a schimbat în favoarea formelor ulcerate, urmate de formele vegetante și ulcerate și de cele infiltrative cu sau fără ulceratii.

Submucoasa și tunica musculară a peretelui rectal din jurul tumorilor care au fost iradiate au fost de regulă mai groase decât cele ale peretelui rectal din jurul tumorilor neiradiate. Acest fenomen poate fi explicat de faptul că fenomenul de fibroză, apărut ca rezultat al acțiunii radiațiilor asupra țesutului tumoral poate fi întâlnit și în țesutul sănătos din jurul tumorii.

În ceea ce privește proliferarea tumorală, diametrele sale, înălțimea maximă și înălțimea craterului ulceros, acolo unde acesta a existat, au relevat valori medii mai mici decât determinările similare efectuate la tumorile care nu au fost supuse iradierii preoperatorii. De asemenea, migrarea tumorală pe sub mucoasa sănătoasă atât la polul proximal cât și la polul distal al tumorii a fost mai redusă la tumorile iradiate decât la celelalte.

Un fenomen interesant observat la evaluarea microscopică a fragmentelor tumorale a fost prezența proliferării tumorale sub mucoasa normală. El a fost evaluat la ambele grupuri la polii proximal și distal și în zonele laterale ale tumorii.

Situația migrării tumorale sub mucoasa normală din jurul tumorii a fost întâlnită atât la grupul de tumori care nu au fost supuse radioterapiei preoperatorii cât și la grupul de tumori supuse radioterapiei preoperatorii în timp ce fenomenul de proliferare tumorală sub mucoasa normală intactă de la nivelul bazei proliferărilor tumorale vegetante sau de la nivelul marginilor protruzionate în lumen ale proliferărilor tumorale cu aspect predominant ulcerat a fost întâlnit numai la grupul de tumori care nu au fost supuse radioterapiei preoperatorii.

Corelații

Analiza comparativă a loturilor de tumori rectale a scos în evidență câteva aspecte importante care trebuiesc luate în seamă pentru evaluarea finală a unui pacient cu neoplasm rectal.

Tipul de intervenție la pacienții cu tumori rectale neiradiate este dictat de localizarea și gradul de extensie al tumorii, cazurile complexe, internate prin urgență putând să sufere și complicații postoperatorii, de regulă ileus dinamic, care pot impune unele din ele, la rândul lor, reintervenția chirurgicală de corecție sau pot duce la decesul pacientului în foarte rare situații.

Ca tip histopatologic general tumorile rectale neiradiate sunt mai ales tumori bifazice. Atunci când sunt monofazice, sunt în principiu forme slab diferențiate de adenocarcinom sau carcinoame mucinoase. Atunci când sunt bifazice, aspectul arhitectural al zonelor superficiale ale tumorii este de regulă papilar iar în profunzime evoluează nu de puține ori spre forme slab diferențiate sau mucinoase. Sunt însoțite în mod constant de o reacție inflamatorie limfoplasmocitară mai ales moderată sau severă ca intensitate și sunt de obicei sediul unor zone de necroză intratumorală.

Tumorile neiradiate sunt tumori agresive, care sunt surprinse în faze avansate de invazie a peretelui rectal, de cele mai multe ori depășindu-l, cu fenomene de înmugurire la frontul de invazie și uneori depozite tumorale, cu extensie la ganglionii regionali la peste jumătate din cazuri și extensie la distanță în peste 20% din cazuri. Toate acestea fac ca aceste tumori să fie foarte rar surprinse în stadiul I TNM atunci când sunt descoperite.

Agresivitatea este mai temperată în cazul tumorilor iradiate. Tumorile care depășesc peretele rectal fiind întâlnite într-un procent mai redus decât la celălalt grup, noii markeri morfologici de prognostic (budding-ul și depozitele tumorale) sunt observați cu o frecvență mai redusă, invazia ganglionară lipsește de la un contingent semnificativ de pacienți astfel încât o treime din pacienți sunt surprinși într-un stadiu incipient sau convertit la un nivel mai scăzut.

Ca o consecință a alterărilor celulare ireversibile, intervine fenomenul de regresie a structurilor glandulare maligne proliferate precum și fenomenul de formare de lacuri de mucus. În mod particular, la grupul studiat, prin cuantificarea tuturor acestor parametri de degradare morfologică, scorul de regresie tumorală cel mai frecvent întâlnit, stabilit după metoda lui Dworak a fost "1".

CONCLUZII

Studiul nostru, cuprinzând o analiză atât individuală cât și comparativă a unui set semnificativ de parametri clinici și morfologici a condus la câteva concluzii care pot avea importanță și aplicabilitate în abordarea viitoare a carcinomului rectal în practica medicală:

Radioterapia neoadjuvantă preoperatorie modifică profilul clinic al pacientului cu cancer de rect și profilul evoluției clinice postoperatorii prin remodelarea proliferării tumorale și a mediului ei înconjurător.

Astfel, radioterapia neoadjuvantă produce un set complex de modificări morfologice atât la nivelul proliferărilor epiteliale maligne cât și la nivelul structurilor

tisulare normale ale rectului sau joncțiunii acestuia cu segmentul colic suprajacent aflate în vecinătatea tumorii.

Măsurătorile formațiunilor tumorale în ansamblu și ale diferitelor lor componente au scos în evidență, la cazurile iradiate, comparativ cu cele neiradiate, o reducere a bazei tumorale, a diametrului transversal și a înălțimii tumorii fie că a fost ulcerată sau nu și o reducere a adâncimii craterului ulceros dacă acesta a existat.

Nu s-a observat însă o reducere și a profunzimii zonei de invazie parietală la tumorile iradiate, comparativ cu cele neiradiate poate și pentru că a în practica curentă, nivelul maxim atins în invazia peretelui este stabilit acolo unde sunt identificate elemente celulare maligne, chiar dacă acestea prezintă sau nu elemente de degenerescență

Analiza morfometrică a demonstrat existența unei remodelări a straturilor peretelui intestinal normal, remodelări cantonate în special la nivelul tunicii submucoase și a tunicii musculare, care, sub influența radiațiilor, devin sediul unui proces de fibrilogeneză care duce la creșterea densității fibrelor de colagen în interstițiul celor două straturi parietale, determinând îngroșarea acestora.

Prezența proliferării tumorale sub mucoasa sănătoasă poate îmbrăca două aspecte distincte: unul este migrarea efectivă a tumorii în afara bazei tumorale pe sub mucoasa normală. Cel de-al doilea este prezența proliferării tumorale sub mucoasa antrenată de dezvoltarea către lumen a tumorii.

Fenomenul migrării reale a proliferării tumorale în afara bazei tumorale la nivelul submucoasei poate fi considerat, alături de aspectele microscopice de "înmugurire" tumorală la frontul de invazie și de prezența de depozite tumorale la distanță de tumoare în țesutul perirectal, un factor de pronostic rezervat.

Evaluările comparative calitative și cantitative ale acestor parametri de pronostic au arătat că radioterapia neoadjuvantă a determinat la nivelul tumorilor iradiate o reducere a frecvenței și gradului de extindere a acestor parametri.

În final, rezultatele evaluării comparative a principalilor parametri clinici și morfologici ai tumorilor neiradiate preoperator cu cei ai tumorilor iradate preoperator, dar mai ales evaluările morfometrice cantitative se pot constitui într-un argument solid în favoarea beneficiilor reale pe care radioterapia neoadjuvantă le aduce în algoritmul terapeutic al cancerului rectal, cel mai important dintre acestea fiind dintre acestea fiind reducerea evoluției locale a tumorii.

BIBLIOGRAFIE

1. EL DEMELLAWY, D., KHALIFA, M. A., ISMIIL, N., WONG, S. & GHORAB, Z. 2007. Primary colorectal small cell carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *Diagn Pathol*, 2, 35.
2. WASHINGTON, M. K., BERLIN, J., BRANTON, P., BURGART, L. J., CARTER, D. K., FITZGIBBONS, P. L., HALLING, K., FRANKEL, W., JESSUP, J., KAKAR, S., MINSKY, B., NAKHLEH, R. & COMPTON, C. C. 2009. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*, 133, 1539-51.
3. WILLETT, C. G. 2001. *Cancer of the Lower Gastrointestinal Tract.*, London, BC Decker Inc.
4. NAKAHARA, H., ISHIKAWA, T., ITABASHI, M. & HIROTA, T. 1992. Diffusely infiltrating primary colorectal carcinoma of linitis plastica and lymphangiosis types. *Cancer*, 69, 901-6.
5. DAMJANOV I., O. N. M. 2009. Histopathology of colorectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy. *Open Pathol J*, 3, 91-98.
6. LANGER, R., OTT, K., FEITH, M., LORDICK, F., SIEWERT, J. R. & BECKER, K. 2009. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol*, 22(12), 1555-63.
7. BECKER, K., MUELLER, J. D., SCHULMACHER, C., OTT, K., FINK, U., BUSCH, R., BOTTCHER, K., SIEWERT, J. R. & HOFLE, H. 2003. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98, 1521-30.
8. SHIA, J., GUILLEM, JG., MOORE, HG., TICKOO, SK., QIN, J., RUO, L., et al. 2004. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long term outcome. *Am J Surg Pathol*, 28(2), 215–223.
9. MIREA, C. S., VILCEA, I. D., VASILE, I. & MITA, A. 2013. Local surgical treatment with curative intent in rectal cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 108(1), 13-7.
10. IONESCU, G. & SZABO, I. 1984. *Cancerul colic.*, Cluj-Napoca, Editura Dacia
11. RĂDULESCU, D. & BELUȘICĂ, L. 1999. *Colonul, Rectul.* „Caiete de chirurgie practică”, București, Ed. Medicală
12. WILLETT, C. G. 1998. Sphincter preservation in rectal cancer. Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol*, 8, 24-9.
13. ANGELESCU, N., POPA, E., BURCOȘ, T., JITEA, N. & ANGELESCU, M. 2003. - Cancerul rectal - între rezecție și amputație. *Decalogul chirurgului. Chirurgia (Bucur)*, 98(4), 301-306.

14. PURIM, O., GORDON, N., BRENNER, B. 2013. Cancer of the colon and rectum: Potential effects of sex-age interactions on incidence and outcome. *Med Sci Monit*, 20(19), 203–209.
15. TOYODA, Y., NAKAYAMA, T., ITO, Y., IOKA, A., TSUKUMA, H. 2009 Trends in Colorectal Cancer Incidence by Subsite in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 39(3), 189– 191.
16. DEBUQUOY, A., GOETHALS, L., LIBBRECHT, L., PERNEEL, C., GEBOES, K., ECTORS, N., MCBRIDE, W.H., HAUSTERMANS, K. 2009 Molecular and clinico-pathological markers in rectal cancer: a tissue micro-array study, *Int J Colorectal Dis*, 24(2), 129–138.
17. WIEGERING, A., ISBERT, C., DIETZ, U.A., KUNZMANN, V., ACKERMANN, S., KERSCHER, A., MAEDER, U., FLENTJE, M., SCHLENGEL, N., REIBETANZ, J., GERMER, C.T., KLEIN, I. 2014 Multimodal therapy in treatment of rectal cancer is associated with improved survival and reduced local recurrence - a retrospective analysis over two decades. *BMC Cancer*. Nov6,14(1),816.

CURRICULUM VITAE

1. Date Biografice

- Nume Prenume: Mirea Cecil Sorin
- Data nașterii: 04.07.1978
- Locul Nașterii: Calafat Jud. Dolj
- Starea civilă: căsătorit
- Telefon: 0744339615

2. Studii gimnaziale

- Școala generală cu clasele I-VIII Nr. 2 Calafat în perioada 1985-1993

3. Studii liceale

- Liceul Independența Calafat profil real în perioada 1993-1997

4. Studii Universitare

- Universitatea din Craiova, Facultatea de Medicină 1997-2003

5. Activitate Profesională

- Medic specialist Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, Clinica II Chirurgie
- Asistent Universitar în cadrul Disciplinei de Semiologie Chirurgicală