



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI  
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
AMPOSDRU



Fondul Social European  
POS DRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



OIPOSDRU

MINISTERUL  
EDUCAȚIEI  
CERCETĂRII  
TINERETULUI  
ȘI SPORTULUI



UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE CRAIOVA

**Investește în oameni !**

**FONDUL SOCIAL EUROPEAN**

**Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane  
2007 – 2013**

**Axa prioritară 1**

**„Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii  
economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”**

**Domeniul major de intervenție 1.5**

**„Programe doctorale și postdoctorale în sprijinul cercetării”**

**Titlul proiectului**

**"Creșterea calității și vizibilității rezultatelor cercetării științifice a  
doctoranzilor cu frecvență prin acordarea de burse doctorale"**

**Contract nr: POSDRU/107/1.5/S/82705**

**Beneficiar**

**Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova**

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

**TEZĂ  
DE  
DOCTORAT**

***CONTRIBUȚII LA STUDIUL IMAGISTIC ȘI  
MORFOLOGIC AL CANCERULUI DE COLON***

**REZUMAT**

***Conducător Științific:*  
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA**

***Doctorand:*  
Adrian MITĂ**

***CRAIOVA 2013***

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> .....	<b>1</b>
<b>STADIUL CUNOAȘTERII</b> .....	<b>5</b>
<b>CAPITOLUL I CANCERUL COLO-RECTAL ÎNCADRARE GENERALĂ, EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>6</b>
INTRODUCERE .....	6
TENDINȚE DEMOGRAFICE.....	7
ANATOMIA CHIRURGICALĂ A COLONULUI.....	12
<b>CAPITOLUL II ETIOPATOGENIA CANCERULUI COLO-RECTAL</b> .....	<b>22</b>
FACTORII GENETICI ȘI FAMILIALI.....	22
<b>CAPITOLUL III EXPLORAREA IMAGISTICĂ ÎN CANCERUL COLO-RECTAL</b> .....	<b>34</b>
<b>CAPITOLUL IV MORFOPATOLOGIA CANCERULUI COLO-RECTAL</b> .....	<b>50</b>
EVOLUȚIA NATURALĂ A CANCERULUI.....	50
CLASIFICĂRI .....	55
ASPECTE MACROSCOPICE .....	60
HISTOPATOLOGIA TUMORII PRIMARE .....	61
MARKERII IMUNOHISTOCHIMICI AI CANCERULUI COLO-RECTAL .....	66
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b> .....	<b>79</b>
<b>CAPITOLUL V MATERIAL ȘI METODE</b> .....	<b>80</b>
OBIECTIVELE STUDIULUI .....	80
<b>CAPITOLUL VI DATE CLINICE GENERALE</b> .....	<b>90</b>
SCHIȚĂ DE PROFIL CLINIC .....	104
<b>CAPITOLUL VII STUDIUL ENDOSCOPIC</b> .....	<b>105</b>
INTRODUCERE.....	105
EVALUAREA MACROSCOPICĂ .....	105
ASPECTUL MICROSCOPIC AL PIESEI DE BIOPSIE ENDOSCOPICĂ.....	117
CORELAȚIA ÎNTRE LOCALIZARE ȘI ASPECTUL MACROSCOPIC .....	124
SCHIȚĂ DE PROFIL ENDOSCOPIC.....	129
<b>CAPITOLUL VIII STUDIUL MORFOPATOLOGIC</b> .....	<b>130</b>
EVALUAREA MACROSCOPICĂ.....	130
EVALUAREA MICROSCOPICĂ.....	142
CORELAȚII ÎNTRE PRINCIPALII PARAMETRI HISTOPATOLOGICI .....	178
SCHIȚĂ DE PROFIL MORFOLOGIC .....	184
<b>CAPITOLUL IX CORELAȚII ÎNTRE STUDIILE ENDOSCOPIC ȘI MORFOPATOLOGIC</b> .....	<b>187</b>
EVALUAREA MACROSCOPICĂ.....	187
EVALUAREA MICROSCOPICĂ.....	202
PROFILUL CORELAȚIILOR DINTRE TIPURILE DE STUDIU MORFOLOGIC .....	211
<b>CONCLUZII</b> .....	<b>213</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>216</b>
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE DIN LITERATURA DE SPECIALITATE .....	216
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE PERSONALE .....	227

**CUVINTE CHEIE:** cancerul colo-rectal, carcinogeneza, endoscopie, exereză chirurgicală, morfopatologie, analiza statistică, pattern arhitectural, corelații.

## ***INTRODUCERE***

Cancerul colo-rectal reprezintă o problemă prioritară în patologia malignă a tractului 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 atât la nivel optic cât și la nivel ultrastructural cu ajutorul tehnicilor de morfometrie asistată de calculator, atât pre- cât și postoperator pe baza explorării fragmentelor de biopsie endoscopică corelată cu analiza piesei de exereză poate conduce la o apreciere mai corectă asupra statusului evolutiv al tumorii, cu îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.

## ***STADIUL CUNOAȘTERII***

În procesul carcinogenezei se disting mai multe stadii de dezvoltare determinate de modificări genetice și epigenetice, precum și de intervenția factorilor de mediu. Până nu cu mult timp în urmă se considera că există două tipuri de CCR, total diferite unul de celălalt: CCR ereditar sau familial, în care intervin mutațiile germinale transmise ereditar autosomal și CCR sporadic sau non-ereditar în care intervin mutații de tip sporadic, iar factorii de mediu contribuie în mod adițional la exprimarea fenotipică a malignității.

Actual, este susținut faptul că acestea iau naștere din precursori adenomatoși benigni, alimentați fiind de către mutații care sporesc comportamentul malign. Mutațiile ce duc la activarea semnalului căii „Wnt - Wingless” sunt practic cele ce inițiază evenimentul, după care există două alte posibile căi ce contribuie la acumularea de mutații adiționale, calea instabilității cromozomiale și reparările nepotrivite ale ADN-ului (MMR - mismatch repair).

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.

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.

Diferențierea se referă la proprietatea prin care celulele neoplazice se aseamănă mai mult sau mai puțin cu celula normală, atât morfologic cât și funcțional, absența diferențierii fiind numită anaplazie.

În general, rata de creștere a tumorilor se corelează cu nivelul lor de diferențiere și, de aceea, majoritatea tumorilor maligne cresc mai repede decât tumorile benigne. Noțiunea de grad de diferențiere, adaugă parametrilor sus-menționați un element de prognostic important.

Ținând cont de aceste considerente și de faptul că diagnosticul de certitudine în patologia tumorală este bazat pe examenul histopatologic al țesutului afectat, o clasificare pe criteriul central morfologic rămâne cea mai satisfăcătoare.

## ***CONTRIBUȚII PERSONALE***

### ***OBIECTIVELE STUDIULUI DE CERCETARE***

Tema abordată este de mare actualitate și interes, ambele determinate de necesitatea identificării atât a unui algoritm diagnostic precoce cât și a unor factori prognostici necesari în precizarea celei mai eficiente strategii terapeutice.

**Obiectivul major-** al proiectului de cercetare este de a furniza date pentru aprecierea tipului morfopatologic și a stadiului (invaziei) tumoral în funcție de aspectul macroscopic al leziunii endoscopice, precum și necesitatea susținerii diagnosticului morfopatologic inițial în urma analizei piesei de exereză.

### ***MATERIAL ȘI METODE***

Baza de studiu a fost constituită dintr-un lot de 104 pacienți internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, în cadrul Secțiilor de Chirurgie I – II - III, în perioada 2010-2013 - 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 epiteliale dezvoltate la nivelul colonului a sugerat conturarea unor profiluri diferite la cele două tipuri de tumori.

### ⇒ **Tumorile cu un singur aspect morfologic**

Proliferările epiteliale maligne care au prezentat un singur aspect arhitectural în cadrul tumorii au fost întâlnite predominant la bărbații cu proveniență din mediul urban. Incidența maximă pentru aceștia a fost prezentă în jurul unei medii de vârstă de 65 de ani, și a fost semnificativ mai mică comparativ cu perioada de vârstă a femeilor ce au dezvoltat astfel de formațiuni maligne colo-rectale.

### ⇒ **Tumorile cu două aspecte morfologice**

De cealaltă parte, tumorile cu două aspecte histologice dominante la nivelul masei tumorale, ne-au arătat un pacient de regulă mai în vârstă (media = 70 de ani), nu de puține ori o femeie, cu o tendință de echilibrare în ceea ce privește mediul de proveniență.

### **PROFIL ENDOSCOPIC**

În urma analizei tuturor parametrilor endoscopici la cele două loturi, a rezultat că tumorile cu un singur aspect histopatologic arhitectural la nivelul masei tumorale au fost întâlnite în special la nivelul rectal, urmată în ordine descrescătoare de teritoriul rectosigmoidian și cel sigmoidian. De obicei au ocupat întreg lumenul colonului, fără o prea bună definitivare a raportării apartenenței tumorale la mezou. În general au cunoscut dimensiuni mai mari comparativ cu lotul secund, cu predominanța formațiunilor exofitice ulcerate. Patternul histologic dominant a fost cel al formei comune de adenocarcinom cu pattern Bine Diferențiat, locul secund fiindu-i atribuit gradului 2 de diferențiere tubulară.

Comparativ însă, în lotul cu două aspecte morfologice, ordinea se echivalează la nivelul acestora din urmă prin creșterea cazurilor cu forme Moderat Diferențiate ce ajung la aceeași valoare numerică ca și formele Bine Diferențiate.

Pe de altă parte, tumorile cu două aspecte histologice arhitecturale în cadrul masei tumorale, deși au predominat tot la nivel colonic distal, au fost întâlnite în număr crescut în regiunile proximale a acestuia, mai frecvent raportate la marginea fixă (mezostenică), cu dimensiuni mai reduse comparativ cu lotul I, exprimându-se mai ales protruziv în lumen și cu ulceratii pe suprafața tumorală.

### **PROFIL MORFOLOGIC**

În ansamblu, comportamentul biologic al tumorilor cu un singur aspect morfologic arhitectural a fost unul oarecum mai puțin agresiv, cu invadarea peretelui în întregime, dar fără a depăși seroasa în cele mai multe cazuri, cu invazie mai rară a structurilor parietale particulare și a ganglionilor limfatici regionali și diseminare la distanță mai redusă.

Analiza tumorilor cu două aspecte morfologice a relevat un comportament biologic mai agresiv, cu invazia peretelui în totalitate și depășirea acestuia, cu afectarea structurilor vasculare sanguine intraparietale, cu prezența emboliei tumorale, dar mai ales cu invazia în ganglionii regionali care a constituit aproape o regulă.

În ceea ce privește Gradului de Diferențiere al proliferării tumorale, fie că a fost vorba de tumori cu un singur pattern arhitectural, fie că a fost vorba de tumori cu două patternuri arhitecturale, nu s-a corelat cu niciunul dintre principalii indicatorii morfologici de agresivitate tumorală investigați și anume profunzimea invaziei în peretele colic (pT) sau invazia în ganglionii regionali (pN). Altfel spus gradul de diferențiere al populației de celule maligne nu influențează gradul de agresivitate al acesteia.

De menționat că, datorită absenței din foile de observație a evaluării gradului de metastazare la peste 80% din cazuri, corelația cu acest indicator de agresivitate nu a fost posibilă și, în consecință, nici corelația cu scorul TNM în ansamblu.

În ansamblu, cele două tipuri de tumori individualizate în cadrul lotului studiat au relevat suficiente trăsături care le deosebesc, în primul rând în ceea ce privește comportamentul biologic, astfel încât să ne permită să le definim ca pe două entități distincte.

### **PROFILUL CORELAȚIILOR DINTRE TIPURILE DE STUDIU MORFOLOGIC**

Analiza comparativă a diagnosticelor morfopatologice stabilite endoscopic (pe fragmentul de biopsie) și pe piesa operatorie a scos în evidență câteva aspecte de care trebuie ținut seama în evaluarea finală a unui pacient cu proliferare malignă epitelială colo-rectală.

În ansamblu, se poate afirma că cele două metode de evaluare morfologică a tumorilor colo-rectale s-au corelat între ele, concordanța depășind, pentru majoritatea parametrilor de evaluare procentul de 70%.

În final, diagnosticul histopatologic pe piesa de biopsie este, totuși, unul de orientare, evaluarea morfologică finală fiind reprezentată de examenul histopatologic al piesei de exereză chirurgicală

## **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 colo-rectal în practica medicală:

1. Un prim fapt care trebuie subliniat este particularitatea grupului general de pacienți incluși în studiu care a constat în preponderența cazurilor cu tumori aflate într-un stadiu evolutiv avansat, particularitate atestată de gradul de extensie locală și regională a proliferărilor neoplazice.
2. O primă constatare rezultată în urma evaluării morfologice microscopice a lotului de proliferări maligne epiteliale localizate la nivelul diferitelor segmente ale intestinului gros a fost aceea a individualizării a două grupuri distincte prin modul de dispoziție a celulelor neoplazice în ansamblul masei tumorale și anume un grup semnificativ mai numeros la care proliferarea neoplazică a avut o arhitectură celulară uniformă și un grup mai puțin numeros la care modul de dispunere a celulelor maligne a fost unul neomogen, cu cel puțin două patternuri de aranjare.
3. Analiza comparativă a setului de parametri descriptivi clinici și morfologici a condus la o a doua constatare și anume că gradul de complexitate al arhitecturii tumorale a dus la conturarea a două profiluri distincte pentru cele două tipuri de carcinoame colorectale:
  - Un profil clinico-morfologic al tumorilor cu un singur pattern arhitectural care a fost cel al unui bărbat cu vârsta în jur de 65 de ani, rezident în mediul urban care a prezentat, de cele mai multe ori la nivelul segmentelor terminale ale colonului o formațiune tumorală cu aspect ulcero-vegetant, în general de dimensiuni mari și cu invazie circumferențială a peretelui colic sau localizare la nivelul zonei libere care, la examenul histopatologic s-a dovedit a fi de regulă o formă comună de adenocarcinom cu grad moderat de diferențiere, rareori cu reacție inflamatorie peri și intratumorală și focare de necroză intratumorală, tumoră care a invadat peretele colic în totalitate fără însă a se extinde semnificativ în ganglionii limfatici loco-regionali.
  - Un alt profil clinico-morfologic al tumorilor cu două patternuri arhitecturale care a fost cel al unui bărbat vârstnic, în jur de 70 de ani, care a prezentat o formațiune tumorală cu aspect ulcero-vegetant de dimensiuni mai mici, localizată într-un număr semnificativ de cazuri și la nivelul segmentelor proximale ale colonului, extensie circumferențială de regulă sau localizare la nivelul zonei fixe de data aceasta, la care examenul histopatologic a reliefat o formă comună de adenocarcinom, de regulă bine diferențiat, în zonele tumorale dinspre lumenul colic și un pattern arhitectural slab



diferențiat sau mucinos către straturile exterioare ale peretelui, însoțite mult mai frecvent de fenomene inflamatorii și arii de necroză intratumorală și cu un comportament evident mai agresiv, atestat de identificarea invaziei tumorale în ganglionii limfatici regionali.

4. O altă constatare demnă de a fi reținută a fost aceea că la nici unul din cele două grupuri de tumori analizate, atât cel cu pattern arhitectural monomorf cât și cel cu arhitectură tumorală mai complexă evaluarea corelativă statistică a arătat că gradul de diferențiere al proliferării tumorale nu pare să influențeze direct și semnificativ caracterul agresiv al acesteia exprimat prin invazia peretelui colic și prin extensia la ganglionii limfatici regionali.
5. Rezultatele analizei comparative dintre evaluarea morfopatologică preoperatorie cu ajutorul investigației endoscopice însoțite de examinarea microscopică a piesei de biopsie țintită și evaluarea macro și microscopică a piesei operatorii a scos în evidență rolul important al examenului endoscopic în managementul pacientului cu proliferare malignă colo-rectală.
6. Gradul de concordanță mai scăzut în ceea ce privește evaluarea aspectului macroscopic, dar mai ales în ceea ce privește evaluarea gradului de diferențiere tumorală nu sunt în măsură să știrbească rolul și valoarea investigației endoscopice preoperatorii atâta vreme cât, mai ales în ultima situație, chiar studiul de față a reliefat faptul că gradul de diferențiere pare să nu influențeze comportamentul biologic tumoral ceea ce face ca, în cazul tumorilor cu mai multe patternuri arhitecturale, de exemplu, care s-au dovedit a fi mai agresive să nu mai fie atât de important faptul că examenul bioptic nu ne oferă o evaluare adecvată a acestui grad de diferențiere.
7. Ameliorarea tehnicilor imagistice, în special creșterea capacității de a obține un fragment cât mai consistent atât din mucoasă cât și din peretele colonului prin biopsie endoscopică, va permite o mai bună evaluare preliminară a cancerului colo-rectal.
8. Dificultățile de evaluare a pacientului cu cancer colo-rectal pot fi diminuate în contextul unei colaborări eficiente în cadrul unei echipe multidisciplinare formate din internist/gastroenterolog, imagist, chirurg și anatomopatolog prin aplicarea unui algoritm de investigație corect structurat.

## CURRICULUM VITAE

**Nume și Prenume:** Mită Adrian

**Data și Locul Nașterii:** 07.06.1984, Craiova, jud.Dolj

**Status Marital:** Necăsătorit

**Telefon:** +400743241768

**E-mail:** [mitaadrian07@yahoo.co.uk](mailto:mitaadrian07@yahoo.co.uk)

### **Educație și învățământ:**

- Școala Nr. 9 Petrache Poenaru, 1995-1999
- Colegiul Național Carol I, 1999-2003
- Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, Facultatea de Medicină, 2003-2009
- Medic rezident Medicină Internă, 2010-prezent.

### **Lucrari publicate din domeniul tezei de doctorat:**

#### **Articole (lista de articole publicate în extenso în reviste de specialitate cotate ISI, BDI):**

1. Local surgical treatment with curative intent in rectal cancer. Chirurgia (Bucur). 2013 Jan-Feb;108 (1); 13-7.
2. Endoscopic features of serrated adenomas: a systematic review. Current Health Sciences Journal, 39(14): 5-12.
3. Postoperative morbidity and mortality following esophageal reconstructions for benign and malignant esophageal stenosis. Chirurgia (Bucur). 2012; 107;S225.

#### **Rezumate:**

1. Incidence and features of the digestive manifestations in diabetes mellitus. ROMANIAN SOCIETY OF DIABETES, NUTRITION AND METABOLIC DISEASE, 2011; 2(18); 158-60;
2. Revealing digestive manifestations of adrenal-cortical dysfunction. UMF Craiova Days, XLI-th edition; 2011;p 80.