

Școala Doctorală în domeniul Științe Medicale

Cu titlu de manuscris

CZU:616.34/.53-006.6-089(043.2)

URSU Alexandr

**TACTICA MEDICO-CHIRURGICALĂ DIFERENȚIATĂ ÎN
NEOFORMAȚIUNILE PRIMARE ALE COLONULUI**

321.13 – Chirurgie

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu” a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

Conducător:

Rojnoveanu Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof.univ.

Conducător prin cotutelă:

Toma Ian, dr.hab.șt.med., prof.univ.

Universitatea *George Washington* (Washington, SUA)



Membrii comisiei de îndrumare:

Dolghii Andrei, dr.șt.med., șef secție Endoscopie
IMPS Institutul de Medicină Urgentă



Melnic Eugen, dr.hab.șt.med., prof.univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”



Arnaut Oleg, dr.hab.șt.med., conf.univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”



Susținerea va avea loc la 11 februarie, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 12.11.2025 (proces-verbal nr.71).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Guțu Evghenii
dr.hab.șt.med., prof.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”



Membrii:

Rojnoveanu Gheorghe
dr.hab.șt.med., prof.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Toma Ian
dr.hab.șt.med., prof.univ., (Washington, SUA)



Referenți oficiali:

Arnaut Oleg, dr.hab.șt.med., conf.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Niculae Iordache, Prof. Dr. (București, România)



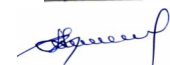
Palii Lucian, dr.șt.med., conf.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Pitel Eleferii, dr.șt.med., Centrul Medical „Sănătate”



Belev Nicodim, dr.hab.șt.med., prof.univ., Spitalul Multidisciplinar „Repromed+”



Autor
Ursu Alexandr



CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	5
LISTA FIGURILOR	7
LISTA TABELELOR	9
INTRODUCERE.....	10
1. ASPECTE DIAGNOSTICO-TACTICE ACTUALE ÎN NEOFORMAȚIUNILE PRIMARE DE COLON	17
1.1. Epidemiologia neoplazmiilor primare de colon și a cancerului colorectal	17
1.2. Etiopatogenia neoplazmiilor primare de colon și a cancerului colorectal	19
1.3. Diagnosticul clinic și paraclinic al NPC și CCR	21
1.4. Stadializarea neoplazmiilor primare de colon și a cancerului colorectal	23
1.5. Tendințe actuale de tratament ale neoplazmiilor primare de colon	30
1.6. Tipurile și rolul biomarkerilor în depistarea neoplazmiilor primare de colon și cancerului colorectal.....	38
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI METODELE DE INVESTIGARE	44
2.1. Caracteristica generală a cercetării, definirea noțiunilor de referință și proiectarea eşantioanelor de studiu	44
2.2. Caracteristica generală a materialului clinic.....	47
2.3. Metodele de investigare și analiză.....	51
3. CORELAȚII CLINICO-ENDOSCOPICE ALE NEOFORMAȚIUNILOR COLONICE	60
3.1. Caracteristica socio-demografică a pacienților cu neoplazmi colonice.....	60
3.2. Profilul clinic al pacienților cu neoplazmi primare colorectale.....	64
3.3. Studiul morfologic și histopatologic al leziunilor maligne și premaligne colorectale	75
4. ATITUDINEA CURATIVĂ DIFERENȚIATĂ ÎN NEOFORMAȚIUNILE COLONICE	95
4.1. Principiile și caracteristica metodelor de tratament.....	95
4.2. Conduita diferențiată în neoplazmiile colonice în funcție de stadializare	101
4.3. Rezultatele efectuării polipectomiilor cu ansa <i>la rece</i> și <i>la cald</i>	108
4.4. Supravegherea (<i>follow-up</i>) postpolipectomie endoscopică sau chirurgicală pentru pacienții cu polipi multipli	111
4.5. Algoritm de conduită pentru leziunile premaligne colonice și polipectomiile repetate ...	115
5. EVALUAREA MARKERILOR GENOMICI ÎN EVOLUȚIA NEOPLAZIILOR COLORECTALE: STUDIU PILOT	118
5.1. Epidemiologia genetică a neoplazmiilor primare colonice	118
5.2. Selectarea și analiza comparativă a markerilor de expresie genetică obținuți pentru reproducerea rezultatelor raportate în literatura de specialitate.....	120
5.3. Analiza expresiei diferențiate a genelor în funcție de stadiul tumoral	127

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	139
CONCLUZII.....	139
RECOMANDĂRI PRACTICE	140
BIBLIOGRAFIE	143
<i>Anexa 1. Acordul informat al pacientului privind participarea în studiu</i>	<i>154</i>
<i>Anexa 2. Scala Boston de pregătire a colonului</i>	<i>159</i>
<i>Anexa 3. Distribuția în funcție de localizare a neoplasmelor și leziunilor premaligne colorectale</i>	<i>160</i>
<i>Anexa 4. Monitorizarea, amploarea și tipul intervențiilor la pacienții cu polipi multipli incluși în lot.....</i>	<i>161</i>
<i>Anexa 5. Diagrama generală de secvențiere, aliniere, raportare a transcripțiilor prin metoda tSMS (Helicos, SeqLL.....</i>	<i>164</i>
<i>Anexa 6. Cele mai semnificative 20 gene diferențial exprimate pentru fiecare stadiu tumoral comparativ cu stadiul 0.....</i>	<i>165</i>
<i>Anexa 7. Certificat de inovator și act de implementare: „ Algoritm diagnostic-curativ pentru pacienții cu leziuni premaligne colonice și polipectomii repetate”</i>	<i>167</i>
<i>Anexa 8. Certificat de inovator și act de implementare: „ Metodă de disecție endoscopică a submucoasei în tratamentul neoformațiunilor colonice”</i>	<i>168</i>
<i>Anexa 9. Diploma de participare (medalie de argint) la „The 15th Edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation”, (13 May, România, 2023).....</i>	<i>169</i>
<i>Anexa 10. Diploma de participare (medalie de aur) la „The 17th Edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation”, (8-10 May, România, 2025)</i>	<i>170</i>
<i>Anexa 11. Diploma de participare (medalie de argint) la „The 17th Edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation”, (8-10 May, România, 2025)</i>	<i>171</i>
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	172
DECLARAȚIE	178
ADNOTARE	179
ADNOTATION	180
Curriculum Vitae	181

LISTA ABREVIERILOR

ACS	Societatea Americană de Cancer (engl. – <i>American Cancer Society</i>)
ACTBL2	Gena actin beta 2 (engl. – <i>actin beta like 2</i>)
AGT	Angiotensinogen
AJCC	Comitetul mixt American pentru cancer (engl. – <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ANXA3	Gena Annexin A3 (engl. – <i>Annexin A3</i>)
APOE	Apoliproteina E (engl. – <i>Apolipoprotein E</i>)
ARID1B	Gena cu domeniul de interacțiune în AT 1B (engl. – <i>AT Rich Interaction Domain 1B</i>)
ARN	Acid dezoxiribonucleic (engl. – <i>Ribonucleic acid</i>)
ASCO	Asociația Americană de Oncologie Clinică (engl. – <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
BRAF	Proto-oncogene B-Raf (engl. – <i>proto-oncogene B-Raf</i>)
BBPS	Scala Boston de pregătire a colonului (engl. – <i>The Boston Bowel Preparation Scale</i>)
CA 19.9	Antigen tumoral (engl. <i>Cancer antigen 19.9</i>)
CCR	Cancer colorectal
CEA	Antigen carcinoembrionar (engl. – <i>Carcinoembryonic Antigen</i>)
CIN	Instabilitate cromozomială (engl. – <i>Chromosome instability</i>)
CIMP	Fenotip mutilator al insulei CpG (engl. – <i>The CpG island methylator phenotype</i>)
COC	Comisia de Cancer (engl. – <i>The Commission on Cancer</i>)
COX2	Ciclooxigenaza 2 (engl. – <i>Cyclooxygenase-2</i>)
C-MYC	Protooncogene C-MYC (engl. – <i>MYC proto-oncogene</i>)
CT	Tomografie computerizată (engl. <i>Computed tomography</i>)
DPB	Gena promotor a albuminei (engl. – <i>D-Box Binding albumin promoter</i>)
DPEP1	Proteina Dipeptaza 1 (engl. – <i>Dipeptase 1 proteine</i>)
EDTA	Acid etilendiaminetetraacetic (engl. – <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
EGFR	Receptorul factorului de creștere epidermal (engl. – <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMR	Rezecție de endomucoasă (engl. – <i>Endomucosal resection</i>)
ESD	Disecție endoscopică a submucoasei (engl. – <i>Endoscopic submucosal dissection</i>)
FASTKD2	Proteina FAST chinaza (engl. – <i>FAST kinase domain-containing protein 2</i>)
FIT	Testul imunochimic fecal (engl. – <i>Fecal immunochemical test</i>)
G-FOBT	Testul fecal ocult cu guaiac (engl. – <i>A guaiac fecal occult blood test</i>)
GLOBOCAN	Observatorul global al cancerului (engl. – <i>Global cancer statistics</i>)
HLA-B	Complexul antigen leucocitar (engl. <i>HLA-B The Human leukocyte antigen complex</i>)
IFIT 1	Proteina antivirală ARN indusă de interferon (engl. – <i>Interferon-induced antiviral RNA-binding protein 1</i>)
IFOB	Testul fecal de sânge ocult (engl. – <i>The fecal occult blood test</i>)
IMSP	Instituție medico sanitară publică
IRM	Imagistică prin rezonanță magnetică

JAG 2	Proteina umană Jagged-2 (engl. – <i>Jagged Canonical Notch Ligand 2</i>)
JSCCR	Societatea Japoneză de Coloproctologie (engl. – <i>Japanese Society for Cancer of the colon and rectum</i>)
KNG	Gena chininogen (engl. – <i>Kininogen protein</i>)
KRAS	Gena virală a sarcomului de șobolan Kirsten (engl. – <i>Kristen rat sarcoma</i>)
LAP 3	Gena Leucină aminopeptidaza 3 (engl. – <i>Leucine Aminopeptidase 3 gene</i>)
LDH	Lactat dehidrogenaza (engl. – <i>Lactate dehydrogenase enzyme</i>)
LTBP 3	Proteina 3 ce leagă factorul de creștere transformant latent beta (engl. – <i>Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 3</i>)
MASPIN	Proteina inhibitor al serin proteazei mamare (engl. – <i>Mammary serine protease inhibitor protein</i>)
MCE	Cromoendoscopia lărgită (engl. – <i>Magnification chromoendoscopy</i>)
MRC 1	Proteina receptor de manoză tip C1 (engl. – <i>Mannose Receptor C-Type 1 Protein</i>)
MSI	Instabilitate microsatelitară (engl. – <i>Microsatellite instability</i>)
NBI	Vizualizare cu lumina în spectru îngustat (engl. – <i>Narrow Band Imaging</i>)
NCCN	Rețeaua națională a cancerului (engl. – <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NPC	Neoformațiuni primare colonice
OLFM 4	Proteina Olfactomedina 4 (engl. – <i>Olfactomedin 4 protein</i>)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PBS	Soluție salină tampon cu fosfat (engl. – <i>Phosphate-buffered saline</i>)
PGE-M	Prostaglandina E-metabolită (engl. – <i>Prostaglandin E-metabolite</i>)
PET	Tomografie prin emisie de pozitroni (engl. – <i>Positron Emission Tomography</i>)
PIP4K2B	Gena fosfatidilinositol-5-fostat 4 chinază (engl. <i>Phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase type 2 beta</i>)
PI3KCA	Proteina fosforilaza (engl. – <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>)
PME	Excizia parțială a mezorectului (engl. – <i>Partial Mesorectal Excision</i>)
STEC	Colostomie latero-terminală (engl. – <i>Side to end colostomy</i>)
TAG 72	Glicoproteina asociată tumoral (engl. – <i>Tumor-associated glycoprotein 72</i>)
TAMIS	Chirurgie miniminvazivă transanală (engl. – <i>Transanal minimally invasive surgery</i>)
TEM	Microchirurgie endoscopică transanală (engl. – <i>Transanal endoscopic microsurgery</i>)
TEO	Operații transanale endoscopice (engl. – <i>Transanal endoscopic operation</i>)
TME	Excizia totală a mezorectului (engl. – <i>Partial mesorectal excision</i>)
TP 53	Proteina tumorală 53 (engl. – <i>Tumor protein 53</i>)
TRUS	Ecografie transrectală (engl. – <i>Transrectal ultrasound</i>)

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Design-ul cercetării pacienților din studiu	47
Figura 2. Distribuția lotului de studiu în funcție de mediul de proveniență și tipul neoformațiunilor	61
Figura 3. Analiza comparativă a lotului de studiu după gen și vârstă	63
Figura 4. Repartizarea subiecților în funcție de tipul spitalizării	65
Figura 5. Repartizarea subiecților în funcție de simptomele la spitalizarea urgentă	66
Figura 6. Repartizarea subiecților în funcție de simptomatologie la spitalizare	67
Figura 7. Evaluarea comparativă a nivelului de Hb la bolnavii din loturile cercetate	69
Figura 8. Repartizarea subiecților în funcție de tipul neoformațiunilor și sângerare	70
Figura 9. Rata afecțiunilor asociate la pacienții incluși în lotul de studiu.....	74
Figura 10. Distribuția tipurilor macroscopice ale neoplasmelor colonice.....	77
Figura 11. Imagini endoscopice de tumori colorectale.....	78
Figura 12. Forme morfopatologice ale tumorilor colorectale.....	79
Figura 13. Distribuția neoplasmelor în funcție de clasificarea TNM la pacienții din studiu.....	82
Figura 14. Aspectul endoscopic al polipilor la pacienții din lotul de studiu	83
Figura 15. Evaluarea comparativă a dimensiunilor polipilor în raport cu numărul și tipul acestora în lotul de studiu	84
Figura 16. Distribuția polipilor în raport cu localizarea anatomică.....	86
Figura 17. Tipul histologic al leziunilor colonice premaligne la pacienții incluși în studiu	87
Figura 18. Subtipuri morfologice ale adenoamelor convenționale	90
Figura 19. Distribuția polipilor în raport de dimensiune și gradul acestora de displazie la pacienții incluși în studiu.....	91
Figura 20. Polipectomie endoscopică.....	95
Figura 21. Polipectomie endoscopică cu ansa <i>la rece</i>	99
Figura 22. Polipectomie endoscopică cu ansa <i>la cald</i>	100
Figura 23. Etapele polipectomiei endoscopice	103
Figura 24. Etapele disecției endoscopice de submucoasă	104
Figura 25. Distribuția pacienților cu neoplasme incluși în studiu în funcție de amploarea intervenției chirurgicale.....	106
Figura 26. Distribuția complicațiilor postoperatorii precoce la pacienții cu neoplasme	107
Figura 27. Protocolul examinării colonoscopice virtuale <i>follow-up</i> la interval de 6 luni de la polipectomia endoscopică.....	113
Figura 28. Examinare colonoscopică <i>follow-up</i> la interval de 12 luni	114
Figura 29. Algoritmul curativ pentru polipectomiile seriate în neoformațiunile colonice multiple	116
Figura 30. Anatomograma genei <i>ABHD16B</i> : nivelurile de expresie.....	122
Figura 31. Expresia dinamică a genei <i>ABHD16B</i> în țesuturile de la nivelul colonului.....	123
Figura 32. Expresia dinamică a genei <i>VWA3B</i> în țesuturile de la nivelul colonului	124
Figura 33. Diagrama <i>Volcano</i> a expresiei genice al materialului biptic	126
Figura 34. Diagrama comparativă a celor mai semnificative 5 gene diferențial exprimate pentru stadiile CCR.....	129
Figura 35. Diagrama <i>Mean-Average</i> al genelor diferențial exprimate	130

Figura 36. Diagrama <i>Mean-Average</i> al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stadiul II de neoplazie vs stadiul 0.....	130
Figura 37. Diagrama <i>Mean-Average</i> al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stadiul III de neoplazie vs stadiul 0.....	131
Figura 38. Diagrama <i>Mean-Average</i> al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stadiul IV de neoplazie vs stadiul 0.....	131
Figura 39. Diagrama <i>Volcano</i> a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul I vs stadiul 0	132
Figura 40. Diagrama <i>Volcano</i> a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul II vs stadiul 0	133
Figura 41. Diagrama <i>Volcano</i> a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul III vs stadiul 0	134
Figura 42. Diagrama <i>Volcano</i> a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul IV vs stadiul 0	135
Figura 43. Diagrama <i>Heatmap</i> : expresia globală a genelor diferențial exprimate la pacienții incluși în cohorta de studiu	136

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Incidența cazurilor de CCR în Republica Moldova (a.2018-2023).....	18
Tabelul 2. Adaptarea clasificării TNM și AJCC revizuite	24
Tabelul 3. Clasificarea endoscopică Paris a NPC	26
Tabelul 4. Adaptarea clasificării Viena revizuite pentru NPC și CCR	27
Tabelul 5. Clasificarea endoscopică Kudo a NPC	29
Tabelul 6. Analiza comparativă a lotului de studiu în funcție de gen și vârstă.....	48
Tabelul 7. Distribuția pacienților în funcție de modalitatea de spitalizare și tipul neoplaziilor ...	49
Tabelul 8. Indexul de comorbidități Charlson (CCI)	50
Tabelul 9. Metodele de prelevare al materialului biptic pentru examenul morfopatologic final al neoplasmului colorectal și a leziunilor premaligne colonice.....	57
Tabelul 10. Distribuția pe gen a pacienților din eșantionul de studiu.....	60
Tabelul 11. Analiza comparativă a caracteristicilor clinice în funcție de tipul leziunilor colonice la pacienții din lotul studiat	72
Tabelul 12. Intervențiile chirurgicale abdominale anterioare la pacienții din lotul studiat	73
Tabelul 13. Distribuția pacienților în funcție de localizarea neoplasmului colorectal	75
Tabelul 14. Tipologia histologică a neoplasmelor colonice la pacienții incluși în studiu	78
Tabelul 15. Gradul de diferențiere al neoplasmelor colonice la pacienții incluși în studiu.....	80
Tabelul 16. Distribuția asociativă a polipilor în raport cu dimensiunea și localizarea acestora...	86
Tabelul 17. Distribuția asociativă a polipilor în raport de dimensiune și tipul histologic	88
Tabelul 18. Distribuția în funcție de gradul de malignizare al polipilor și numărul acestora	91
Tabelul 19. Distribuția asociativă a polipilor în raport de localizare și tipul displaziei	92
Tabelul 20. Distribuția asociativă a polipilor în raport de tipul histologic și tipul displaziei.....	93
Tabelul 21. Amploarea și tipul intervențiilor chirurgicale efectuate la pacienții din lotul de cercetare.....	97
Tabelul 22. Tipul pregătirii colonului pentru colonoscopie la subiecții incluși în studiu.....	98
Tabelul 23. Tipul profilaxiei hemoragiei pentru polipectomii din lotul de studiu.....	109
Tabelul 24. Marcherii secvențiați cu cele mai importante valori semnificative	121
Tabelul 25. Genele diferențial exprimate pe stadii tumorale la pacienții din cohorta de studiu.	127

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Cancerul colorectal (CCR) continuă să fie una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate oncologică la nivel mondial, reprezentând o problemă majoră de sănătate publică, în special în țările industrializate. Potrivit datelor publicate de către Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului, CCR se situează pe locul patru în clasamentul incidenței oncologice, fiind precedat doar de tumorile pulmonare, de prostată și mamare, și ocupă locul trei în privința mortalității, după cancerul pulmonar și cel mamar. Deși s-au înregistrat progrese notabile în domeniul diagnosticului precoce, al studiului mecanismelor de carcinogeneză și al înțelegerii evoluției naturale a bolii, proporția pacienților afectați rămâne în continuare îngrijorător de mare, situându-se între 8% și 33% [1, 2].

Situația din Republica Moldova reflectă în mare măsură tendințele observate în alte state europene, cu o incidență și mortalitate comparabile. Din anul 2008, când localizările colonice și rectale au fost integrate într-o singură entitate nosologică, CCR a devenit principala formă de cancer în structura patologiilor oncologice din țară, reprezentând 12.9% din totalul cazurilor. Incidența anuală a fost estimată la 36.0 la bărbați și 23.0 la femei, iar rata mortalității a atins 22.0 în rândul bărbaților și 12.6 în rândul femeilor, plasând CCR pe locul al doilea între cauzele de deces prin cancer în Republica Moldova [2, 3]. Potrivit raportului GLOBOCAN 2022, în Republica Moldova s-au estimat 1991 cazuri noi de CCR, reprezentând 49.4% din totalul tumorilor digestive. Dintre acestea, 1203 cazuri (62.3%) au fost diagnosticate la bărbați, iar 788 cazuri (37.7%) la femei. Estimările pentru următorii cinci ani indică o prevalență cumulată de aproximativ 4760 de cazuri. În ceea ce privește mortalitatea, datele pentru anul 2020 arată o rată de deces de 29.4%, cu un număr total de 1187 de decese, dintre care 718 (37.2%) la bărbați și 469 (22.3%) la femei. Supraviețuirea generală la cinci ani pentru toate stadiile rămâne modestă, situându-se în jurul valorii de 45%, în ciuda eforturilor de diagnostic și tratament. Astfel, în cazul CCR, proporția pacienților cu diagnostic tardiv se menține la 77.1%, iar pentru cancerul rectal – la 61.1% [3].

Termenii de „neoformațiuni primare” și „neoplazie incipientă” a colonului au fost formulați în 1983, de către Societatea Japoneză pentru studierea cancerului colorectal, ca fiind tumoră a colonului, care se limitează la nivelul mucoasei și submucoasei, fără invazie ganglionară sau metastaze locale și la distanță [4].

CCR apare prin transformarea malignă și necontrolată a celulelor epitelului mucoasei care tapetează fața internă a rectului și colonului. Majoritatea carcinoamelor colorectale iau naștere din adenoame preexistente. Modelul evolutiv cunoscut sub denumirea de „*secvență adenom–carcinom*” descrie transformarea treptată a leziunilor adenomatoase în carcinom colorectal, acest proces fiind determinat de acumularea progresivă a modificărilor genetice. Sunt implicate atât

mutații activatoare ale oncogenelor, cât și inactivări ale genelor supresoare tumorale, care conduc împreună la pierderea controlului asupra proliferării celulare [5, 8, 9]. Transformarea epiteliului colonic normal în adenom și, ulterior, în carcinom este un proces lent, care se desfășoară pe parcursul mai multor ani. Această evoluție graduală oferă o fereastră de timp favorabilă pentru aplicarea unor metode de diagnostic ce permit identificarea precoce a leziunilor cu potențial malign [10, 12]. Explorarea completă a colonului la pacienții cu suspiciune de CCR este esențială, însă nu întotdeauna realizabilă în practică. Leziunile rămase nedetectate își urmează evoluția naturală, iar la momentul descoperirii ulterioare se pot prezenta în stadii avansate, uneori chiar nerezectabile [11]. Identificarea timpurie a leziunilor premaligne, prin aplicarea unui program eficient de screening, contribuie semnificativ la reducerea costurilor asociate tratamentului formelor avansate și netratabile ale bolii [7, 11].

Diagnosticul precoce al CCR are un impact major asupra șanselor de supraviețuire pe termen lung. Conform studiilor recente, există o corelație directă între stadiul în care este depistată tumora și rata de supraviețuire la cinci ani. Astfel, pacienții diagnosticați în stadiul I au o rată de supraviețuire de aproximativ 90%, în timp ce în stadiile II și III aceasta variază între 70–80% și, respectiv, 40–65%. În schimb, pentru pacienții aflați în stadiul IV, rata de supraviețuire la cinci ani scade sub 10% [3].

Luând în considerare prezența studiilor în determinarea ratelor de supraviețuire a pacienților, lipsa unui algoritm eficient de depistare a neoplaziilor, care ar reduce mortalitatea CCR, prin prevenirea progresiei către forme avansate ale bolii, un program eficient de screening ar permite utilizarea mai rațională a resurselor medicale. În acest context, se impune continuarea cercetărilor care vizează îmbunătățirea strategiilor de depistare timpurie și intervenție precoce în CCR [2].

Managementul diferențiat al neoformațiunilor primare colonice (NPC) este complex, folosind multiple mijloace terapeutice, care trebuie să se succedă și să se combine – proceduri rezecționale endoscopice, chirurgia clasică, tratament adjuvant. Alegerea metodei de tratament depinde de stadializarea TNM, localizarea neoformațiunilor, structurii histologice, morfologice, invazivitatea acesteia, starea generală a pacientului și dotarea tehnico-materială a instituției medicale [23].

Actualmente „standardul de aur” este reprezentat de rezecția porțiunii colonice cu margini R0. Efectuarea acestei intervenții este radicală, iar incidența apariției recidivelor loco-regionale nu depășește 5% [49]. Termenul de „excizie locală” include diferite variante tehnice: de la rezecția mucoasei colonice, până la rezecția parțială a leziunii. Excizia locală a NPC este suportată mai ușor de către pacienți în comparație cu metodele chirurgiei deschise, diminuează riscul complicațiilor postoperatorii, reduc durata spitalizării [50]. Însă, rămâne discutabil rolul exciziilor locale în adenocarcinomul colonic, din cauza lipsei limfadenectomiei adecvate, ceea ce conduce la un risc înalt de recidive [57]. În pofida prezenței unui arsenal modern de diagnostic și

implementarea programelor de screening a CCR, tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoplaștile colonului rămâne în centrul atenției pentru chirurgia colorectală și servește temei pentru inițierea prezentului studiu.

Scopul. Identificarea metodelor diagnostice și a procedurilor terapeutice optime pentru structurarea conduitei curative diferențiate în neoplaștile colonului.

Obiectivele studiului:

1. Analiza corelațională a manifestărilor clinico-paraclinice a neoplaștilor colonice predictoare ale procesului malign.
2. Studiarea aspectelor morfologice și histologice ale neoplaștilor primare ale colonului.
3. Argumentarea și corelarea tipurilor de intervenții chirurgicale în funcție de datele clinico-morfopatologice la pacienții cu neoplaști primare ale colonului.
4. Structurarea unui algoritm de screening, care ar îmbunătăți depistarea precoce a cancerului colorectal și stadializarea preoperatorie a acestuia.
5. Identificarea markerilor genomici predictor ai cancerului colorectal.

Metodologia cercetării științifice. Pentru realizarea studiului, aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (avizele pozitive nr.52 din 16.03.2018 și nr.7 din 18.05.2022), au fost colectate și prelucrate datele pacienților, protocoalele operatorii, protocoalele de investigație endoscopică, buletinele histopatologice. Cercetarea respectivă a fost structurată în două studii, bazată pe analiza rezultatelor depistării și tratamentului terapeutic diferențiat a pacienților cu NPC.

Studiul 1 (clinic): **observațional, descriptiv, transversal, selectiv** în care au fost incluși 255 de subiecți cu NPC, eșantionul reprezentativ fiind calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment „Stat Calc-Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică – de 80%, [180], prezența neoplaștilor colonice în medie fiind de 27% [3], design efect (DEFF) = 4 (justificat prin schema de eșantionare, cluster în trepte). Valoarea calculată este de 216, cu ajustarea pentru non-răspuns 10%, eșantionul minim devenind 240 (216/0.90). Studiul 2 (molecular): **pilot, observațional** (fără intervenție în managementul subiecților), **analitic, clinic controlat**, probele fiind prelevate la 166 de subiecți consecutivi (aviz pozitiv nr.52 din 16.03.2018 aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării) înrolați în cercetare: 89(53.6%) – polipi, 77(46.4%) – neoplasme, precum și 10 subiecți din lotul control fără patologie oncologică. Având în vedere faptul că o parte dintre probe nu au întrunit criteriile de calitate necesare pentru analiza moleculară, în etapa finală au fost eligibile doar 84 de probe sanguine și 12 perechi de biopsii tisulare. Această limitare metodologică impune încadrarea cercetării în categoria studiilor pilot, cu toate constrângerile

aferente, principala fiind puterea statistică redusă a analizei, care trebuie luată în considerare la interpretarea rezultatelor și la formularea concluziilor.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute rezidă în abordarea complexă a evaluării neoformațiunilor colonice, combinând date clinico-paraclinice, histopatologice și moleculare. În urma unui examen detaliat, care a inclus analiza clinică, imagistică și biologică, au fost identificate particularitățile evolutive ale acestor neoformațiuni în corelație cu vârsta pacienților, cu topografia exactă a leziunilor și cu caracteristicile histopatologice ale specimenelor. Aceste rezultate au permis conturarea unor scheme obiective pentru optimizarea conduitei diagnostic-terapeutice în toate etapele managementului chirurgical – contribuind astfel la personalizarea tratamentului și la reducerea riscului de complicații și recidive. În plus, studiul a permis definirea unui set de criterii clinico-patologice pentru selecția diferențiată a pacienților, facilitând alegerea celei mai adecvate metode chirurgicale în funcție de particularitățile individuale și de stadiul evolutiv al tumorii. De asemenea, au fost sistematizați factorii de risc pentru transformarea malignă a neoformațiunilor colonice, identificându-se biomarkeri predictivi relevanți pentru CCR și evidențiindu-se profilul molecular asociat progresiei tumorale. Această abordare integrată oferă nu doar o mai bună înțelegere a patogeniei și dinamicii CCR, ci și un fundament științific solid pentru dezvoltarea unor protocoale terapeutice personalizate, cu impact direct asupra îmbunătățirii prognosticului și calității vieții pacienților.

Importanța teoretică și științifică a rezultatelor obținute și relevanța cercetării. Analiza detaliată a particularităților morfologice, endoscopice, histologice și corelația acestora cu evoluția clinică în cadrul neoformațiunilor primare de colon permite aprecierea tacticii diferențiate și personalizate în managementul acestora. Au fost sistematizați factorii de risc pentru neoformațiunile colonice maligne cu elaborarea unor programe de screening pentru asigurarea urmăririi periodice a persoanelor depistate cu teste pozitive sau cu factori de risc sporit. Evidențierea profilului molecular al CCR poate conduce la o mai bună înțelegere a genezei tumorale, încadrând pacienții în diverse grupuri de risc care să beneficieze de tratament individualizat, mai mult sau mai puțin agresiv, iar determinarea și analiza bioinformatică a markerilor genomici predictor ai CCR va contribui la diagnosticarea precoce a neoplasmelor și inițierea timpurie a tratamentului acestora, care va conduce la creșterea ratei de supraviețuire a pacienților.

Valoarea aplicativă a lucrării. Cercetarea a creat fundamentul unor programe de screening care să poată asigura urmărirea periodică a persoanelor depistate cu teste pozitive sau cu factori de risc sporit, examinarea diagnostică și tratamentul prompt al neoformațiunilor colonice. A fost elaborat un consens în privința factorilor determinanți ai atitudinii terapeutice diferențiate în neoformațiunile de colon.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele acestei cercetări doctorale au fost implementate în diagnosticul și tratamentul pacienților cu neoformațiuni colonice primare în secțiile de chirurgie și endoscopie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă (or. Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic la catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Aprobarea lucrării. Rezultatele științifice obținute în prezentul studiu au fost raportate și discutate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale: al VII-lea, al VIII-lea, al IX-lea și al X-lea Congres Medical Internațional al Studenților și Tinerilor Medici „MedEspera” (Chișinău 2018; 2020; 2022; 2024); Congreșele Naționale de Chirurgie din România (edițiile 29-32, Sinaia 2018; 2020; 2022; 2024); Congreșele Naționale ale Societății Române de Coloproctologie (Iași 2019; 2025); al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (Chișinău, 2019); al XX-lea și XXII-lea Congres European de Traumă și Chirurgie de Urgență (Praga, 2019; Liubliana, 2023); Congresul consacrat aniversării a 75-a ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2020); Conferințele anuale ale USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2018 – 2024); Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (Chișinău, 2023); a XXXVII-ea Săptămână Medicală Balcanică „Perspective ale medicinei balcanice în era post COVID-19” (Chișinău, 2023); Conferința Națională de Chirurgie (Eforie Nord, 2023).

Rezultatele studiului au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.11 din 04.07.2025); ședința Seminarului Științific de Profil – 321. Medicină generală/ specialitățile: 321.13 Chirurgie; 321.14 Chirurgie pediatrică; 321.24 Transplantologie, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.4 din 29.10.2025).

Publicațiile la tema tezei: La tema tezei au fost publicate 36 lucrări științifice, dintre care articole în revistele internaționale cotate ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale – 3, articole în reviste de circulație națională – 2, materiale/teze la conferințe internaționale (peste hotare) – 10, materiale/teze la conferințe internaționale în republică – 8, materiale/teze la conferințe naționale – 13, obținute brevete de inovație – 2, o medalie de aur și 2 medalii de argint la expoziție de inventică.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza cuprinde lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice. Se atașează indicele bibliografic cu 184 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului, 25 tabele, 43 figuri.

Partea introductivă a tezei prezintă actualitatea și semnificația științifico-practică a problemei studiate, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea practică a lucrării.

Capitolul 1 **„Aspecte diagnostico-tactice actuale în neoplațiile primare de colon”** prezintă o analiză minuțioasă a datelor sintezei surselor bibliografice de bază privind evoluția managementului neoplațiilor primare colonice. Au fost reflectate datele literaturii de specialitate privind particularitățile epidemiologice, etiopatogenetice ale neoplațiilor primare de colon și CCR, tipurile și rolul biomarkerilor în cadrul acestor neoplații. Este expusă analiza metodologică a clasificărilor de stadializare și diagnostic existente utilizate în neoplațiile primare colonice. În baza sintezei rezultatelor cercetărilor științifice publicate este demonstrată varietatea opțiunilor de diagnostic și tratament utilizate, cu evidențierea unor controverse și lacune în fundamentarea teoretică și realizarea practică a managementului neoplațiilor primare colonice.

Capitolul 2 **„Caracteristica materialului clinic și metodele de investigare”** expune succint caracteristica generală a cercetării, definirea noțiunilor de referință, modalitatea de formare a eșantionului de studiu, caracteristica materialului clinic.

Este descris design-ul cercetării, protocoalele investigațiilor de laborator și examinărilor paraclinice utilizate. Se prezintă modalitatea de procesare statistică a materialului acumulat.

Capitolul 3 **„Corelații clinico-endoscopice și morfopatologice ale neoplațiilor colonice”** conține rezultatele caracteristicilor socio-demografice, precum și analiza comparativă a acuzelor, simptomelor clinice și istoricul medical în loturile de pacienți. În continuare sunt prezentate caracteristicile morfologice (numărul, forma, dimensiunea, localizarea) și histopatologice ale leziunilor primare colonice depistate.

Capitolul 4 **„Atitudinea curativă diferențiată în neoplațiile colonice”** începe cu descrierea principiilor și caracteristica metodelor de tratament ale neoplațiilor primare colonice. De asemenea, analizează principalele particularități ale conduitei diferențiate în cadrul neoplațiilor colonice în funcție de stadializare, precum și momentul intervenției chirurgicale, amploarea acesteia, severitatea evenimentelor intraoperatorii. O atenție deosebită este acordată evaluării comparative a rezultatelor efectuării polipectomiei cu ansa *la rece* și ansa *la cald*. În continuare sunt prezentate rezultatele supravegherii pacienților postpolipectomie endoscopică sau chirurgicală, precum și factorii de prognostic histopatologici ai neoplațiilor primare de colon. Este prezentat un algoritm de conduită pentru pacienții cu polipectomii repetate.

Capitolul 5 „**Evaluarea markerilor genomici în evoluția neoplaziilor colorectale: studiu-pilot**” prezintă rezultatele obținute printr-o analiză preliminară realizată pe un lot restrâns de pacienți. Studiul pilot demonstrează identificarea unor markeri de expresie genică asociate cu stadii diferite ale neoplaziei colonice, precum și corelarea acestora cu parametrii clinico-patologici. În continuare sunt prezentate criteriile ce pot constitui o bază pentru dezvoltarea unor strategii personalizate de diagnostic și tratament, dar și pentru validarea unor ținte terapeutice în cadrul unor studii extinse.

Rezultatele studiului și valoarea acestora sunt rezumate în **Concluzii și recomandări practice**.

Cuvintele-cheie: neoformațiuni primare colonice, cancer colorectal, factori de risc, colonoscopie, colonografie, examen histopatologic, biomarkeri, tratament endoscopic, tratament chirurgical, follow-up, prevenire.

1. ASPECTE DIAGNOSTICO-TACTICE ACTUALE ÎN NEOFORMAȚIUNILE PRIMARE DE COLON

1.1. Epidemiologia neoplasmlilor primare de colon și a cancerului colorectal

Termenii de „neoplasmluni primare” și „neoplazie incipientă” a colonului au fost formulați în 1983, de către Societatea Japoneză pentru studiarea cancerului colorectal, ca fiind tumoră a colonului, care se limitează la nivelul mucoasei și submucoasei, fără invazie ganglionară sau metastaze locale și la distanță (*Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum*, 1983) [4]. CCR reprezintă una dintre cele mai frecvente și grave afecțiuni oncologice la nivel mondial. Numărul de bolnavi cu CCR a crescut exponențial semnificativ în ultimii 20 de ani, atingând circa 2 mln. cazuri noi și aproximativ 900000 decese (*International Agency for Research on Cancer*, 2025). Simptomele discrete și nespecifice, întâlnite frecvent și în alte afecțiuni colorectale, împreună cu tendința pacienților de a amâna consultul medical, contribuie esențial la întârzierea diagnosticului. Din această cauză, doar aproximativ 30–40% dintre cazuri sunt depistate într-un stadiu în care tratamentul radical mai este posibil, în timp ce în restul de 60–70% din situații, boala este identificată direct în faze avansate, corespunzătoare stadiilor III sau IV ale procesului tumoral [2].

Conform datelor prezentate de către Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului, CCR ocupă locul patru în ierarhia globală a incidenței oncologice, fiind devansat doar de neoplasmele pulmonare, mamare și de prostată, și se situează pe poziția a treia în ceea ce privește mortalitatea oncologică, după cancerul pulmonar și cel mamar. Deși ultimele decenii au marcat progrese semnificative în diagnosticul precoce, elucidarea mecanismelor carcinogenetice și în înțelegerea evoluției naturale a bolii, prevalența cazurilor de CCR la 5 ani rămâne ridicată, variind între 8% și 33%, în funcție de regiunea geografică. Comparativ cu datele internaționale, Republica Moldova prezintă valori apropiate de incidența globală. Totodată, rata de mortalitate rămâne mai ridicată decât media Uniunii Europene. În regiune, România raportează incidente de peste 55/100000 locuitori și o mortalitate comparabilă cu cea din țară, în timp ce Ucraina și țările baltice se află printre statele europene cu cele mai ridicate rate de incidență și mortalitate, depășind uneori 60-65/100000 locuitori. Prin contrast, prevalența este mai mare în țările cu sisteme consolidate de screening, în timp ce în Republica Moldova valorile rămân sub 35%, sugerând deficiențe de diagnostic. Începând cu anul 2008, odată cu unificarea localizărilor colonice și rectale într-o entitate nosologică unică, CCR a devenit principala localizare malignă în structura morbidității oncologice din țară, reprezentând 12.9% din totalul cazurilor oncologice. Incidența estimată este de 36.0 în rândul bărbaților și 23.0 în rândul femeilor, în timp ce rata mortalității este de 22.0

pentru bărbați și 12.6 pentru femei, plasând CCR pe locul secund între cauzele de deces prin cancer în Republica Moldova [2, 3].

Conform datelor statistice din Registrul Național de Cancer, Rapoartele statistice nr.7 și nr.35 „Privind bolnavii cu tumori” incidența cazurilor de CCR în Republica Moldova este descrisă în tabelul 1. Analiza datelor epidemiologice aferente perioadei 2018-2023 evidențiază o stabilitate relativă a incidenței și mortalității prin CCR, însoțită de o creștere progresivă a prevalenței și de o ameliorare moderată a supraviețuirii la 5 ani. Cu toate acestea, proporția ridicată a cazurilor diagnosticate în stadiile avansate (III-IV) demonstrează persistența unei depistări tardive, reflectând limitările actuale ale programelor de screening și accesului uniform la servicii medicale specializate. Un aspect important îl constituie subestimarea reală a mortalității prin CCR, în special în mediul rural și în raioanele țării unde numeroși pacienți decedază fără efectuarea necropsiei, ceea ce duce la neraportarea corectă a cauzei decesului. Această situație contribuie la o discrepanță între datele statistice oficiale și povara reală a bolii, afectând atât acuratețea indicatorilor epidemiologici, cât și planificarea măsurilor de sănătate publică.

Tabelul 1. Incidența cazurilor de CCR în Republica Moldova, a.2018-2023

Anul	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Nr. de cazuri (anual)	1338	1357	1127	1175	1294	1348
Pondere (%)	13.4	13.4	13.5	13.7	13.3	13.4
Incidența (la 100000 populație)	49.4	50.9	42.8	45.3	51.0	53.1
Mortalitatea (la 100000 populație)	31.8	33.3	32.7	34.4	33.0	33.9
Prevalența (la 100000 populație)	240.5	257.0	262.5	275.8	299.3	301.2
Supraviețuirea > 5 ani (%)	27.1	26.8	33.9	33.9	32.4	33.7
Nr. în dependență de gen: feminin	614	611	504	513	589	612
Nr. în dependență de gen: masculin	724	746	623	662	705	741
Stadializare:						
Gr. I	124(9%)	59(4%)	48(4%)	52(4%)	70(5%)	80(6%)
Gr. II	441(33%)	430(32%)	325(29%)	384(33%)	415(32%)	385(29%)
Gr. III	351(26%)	476(35%)	396(35%)	396(34%)	434(34%)	477(35%)
Gr. IV	327(24%)	321(24%)	291(26%)	290(25%)	339(26%)	370(27%)
Fără stadializare	95(7%)	71(5%)	67(6%)	53(5%)	36(3%)	36(3%)

Supraviețuirea globală de peste 5 ani (toate stadiile), nu este pe măsura eforturilor depuse și se situează la circa 45%.

Progresul acestui indice este limitat de depistarea tardivă (în stadiile III și IV) a CCR, care rămâne și în prezent destul de mare (60-80%) pentru cancer colonic, fiind de 77.1% și 61.1% pentru cancerul rectal [5]. Problemele legate de diagnosticarea și tratamentul neoplaziilor primare de colon rămân actuale în chirurgia oncologică. În majoritatea țărilor dezvoltate sunt implementate programe naționale de screening a CCR. Aceste programe includ utilizarea testelor neinvazive, ce determină prezența de sânge în masele fecale: FIT (*fecal immunochemical test*) sau

G-FOBT (*guaiac fecal occult blood test*), ulterior efectuarea colonoscopiei diagnostice. Eficacitatea screening-ului depinde de numărul de pacienți incluși, posibilitățile financiare ale guvernelor țărilor și valoarea diagnostică a testelor utilizate. Numeroase studii au demonstrat o valoare mai mare a FIT comparativ cu G-FOBT [6]. În Republica Moldova screening-ul CCR este implementat din 2016. Acest proiect se realizează în 3 etape: 1) identificarea, selecția și trimiterea pacienților pentru screening colonoscopic; 2) colonoscopia propriu-zisă cu biopsie (la necesitate) sau tratament endoscopic minim invaziv (la necesitate); 3) examen morfopatologic al materialului histologic, prelevat în timpul colonoscopiei.

Din păcate, la nivelul centrelor de Asistență Medicală Primară utilizarea testelor pentru determinarea sângelui ocult este limitată, ori se aplică un test mult mai inferior din punct de vedere a calității și sensibilității specifice, de exemplu *testul cu Azopiram* – care a fost conceput pentru detectarea urmelor de sânge, acizi, oxidanți de clor, praf de spălare, reziduri de plante pe dispozitive medicale, pentru a controla calitatea curățirii și sterilizării acestora. De aceea și rezultatele acestor teste sunt mult prea eronate. De asemenea, se ignoră grupele de risc și criteriile de vârstă, pacienții fiind programați pentru procedura de colonoscopie direct, fără vreo selecție [7]. Din luna mai 2023 la unele centre de sănătate din Republica Moldova a fost lansat programul pilot de screening a CCR prin testarea iFOBT (*immunological fecal occult blood test*). Astfel, persoanele care sunt asimptomatice și au vârsta de 50-55 ani vor putea efectua acest test la medicul de familie. Această metodă de screening va contribui la depistarea precoce a patologiilor oncologice colorectale.

1.2. Etiopatogenia neoformațiunilor primare de colon și a cancerului colorectal

Carcinoamele colorectale se dezvoltă, în majoritatea cazurilor, pe fondul unor leziuni adenomatoase preexistente. Acest model evolutiv este cunoscut sub denumirea de „*secvența adenom–carcinom*” și reflectă procesul de transformare malignă progresivă a epiteliului colonic. Tranziția de la adenom la carcinom implică o acumulare treptată de modificări genetice, care afectează atât oncogenele, cât și genele supresoare tumorale. Această succesiune de evenimente moleculare a fost descrisă pentru prima dată de Bert Vogelstein în anul 1990, constituind de atunci un model de referință în înțelegerea neoplaziilor sporadice la om [9]. CCR se poate răspândi prin multiple căi: local, pe cale limfatică, venoasă, peritoneală, precum și prin implantare directă. În ceea ce privește diseminarea limfatică, aceasta urmează de regulă un traseu anatomic bine determinat, debutând cu afectarea ganglionilor regionali situați în vecinătatea formațiunii primare [8]. Avansul în înțelegerea mecanismelor de carcinogeneză și a evoluției naturale a CCR, în special în ceea ce privește transformarea progresivă a polipilor adenomatoși în leziuni maligne și durata acestei tranziții, oferă un fundament solid pentru redefinirea strategiilor de diagnostic precoce.

CCR poate avea la bază unul sau o combinație a trei mecanisme moleculare distincte: instabilitatea cromozomială (CIN), fenotipul de hipermetilare al insulelor CpG (CIMP) și instabilitatea microsatelitară (MSI). Calea clasică a instabilității cromozomiale implică apariția timpurie a mutațiilor asociate cu polipoza adenomatoasă familială, urmată de activarea oncogenei KRAS și, ulterior, de inactivarea genei supresoare TP53. Celulele epiteliale normale exprimă mii de receptori de suprafață, printre care un rol central în patogeneza CCR îl au receptorii pentru factorii de creștere. Dintre aceștia, receptorii pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) sunt localizați la nivelul membranei celulare, iar activarea căii de semnalizare intracelulară se produce prin interacțiunea cu liganzi specifici. Procesul tumoral devine posibil atunci când atât oncogenele, cât și genele de control tumoral sunt supuse unor alterări multiple.

În mod normal, rata apariției mutațiilor în celulele somatice este scăzută și nu permite acumularea rapidă de erori genetice. Însă, în contextul neoplazic, acumularea succesivă a acestor mutații determină progresia de la epiteliul colonic sănătos la adenom și ulterior la carcinom invaziv. Pentru ca această transformare să aibă loc într-un interval de timp limitat de durata de viață a celulei, este necesară apariția unui mecanism suplimentar care să confere un avantaj proliferativ – acesta fiind reprezentat de instabilitatea genetică. Instabilitatea genetică este considerată un element fundamental în procesul de carcinogeneză, deoarece creează un context celular favorabil în care mutațiile se pot acumula într-un ritm accelerat. Această stare determină pierderea controlului asupra integrității genomului în timpul diviziunii celulare și reduce capacitatea celulei de a iniția apoptoza în prezența leziunilor genetice, facilitând astfel transformarea malignă [7, 10].

În etiologia NPC sunt implicați numeroși factori, fiecare având un rol diferit în apariția CCR. Studiile din Marea Britanie au menționat că aproximativ 57% dintre cazurile de CCR la bărbați și 52% dintre cazurile de CCR la femei sunt strâns legate de modul sedentar de viață și factorii ambientali [11]. Un aport alimentar ridicat în grăsimi saturate și proteine, în special prin consumul frecvent de carne roșie și produse din carne procesată, este asociat cu un risc crescut de apariție a CCR. În schimb, o alimentație bogată în fibre are un efect protector demonstrat: fiecare 10 grame suplimentare de fibre ingerate zilnic contribuie la o reducere estimată de 10% a riscului de dezvoltare a acestuia. O meta-analiză bazată pe datele a mai mult de 1.5 milioane de oameni, a demonstrat că riscul de apariție a CCR scade cu 2% la utilizarea în alimentație a 100 g/zi de legume. Același studiu raportează că utilizarea a 200 g/zi de fructe, scade riscul de CCR cu aproximativ 10% [13]. Utilizarea în alimentație a 400 g/zi de produse lactate, scade riscul de CCR cu 16%. Studii de cohortă pe aproximativ 45000 de persoane (aproximativ 200 dintre acestea sufereau de CCR), au demonstrat că consumul zilnic de iaurt a 65 g pentru bărbați și 98 g pentru femei, reduce riscul de apariție a CCR cu 53% și respectiv 31%, însă magnitudinea efectului

variază între studii [14, 15]. Două studii de meta-analiză au studiat legătura între utilizarea zahărului și riscul de apariție a CCR cu ajutorul determinării indexului glicemic. S-a demonstrat creșterea riscului de CCR cu 18-26% la persoanele ce utilizează cantități mari de zahăr. Aceleași studii au prezentat că nu există legătură între utilizarea băuturilor carbogazoase și apariția CCR [16, 17]. Administrarea acidului folic și seleniului a fost asociată în unele studii cu o reducere a riscului de apariție a CCR cu 32%, însă dovezile sunt eterogene și dependente de populație și dozaj. De asemenea, riscul de CCR se reduce în asociere cu niveluri serice mai ridicate ale formei active a vitaminei B₆ (piridoxal-5-fosfat) în sânge. Nu s-a demonstrat nici o tangență între nivelul de vitamină B₁₂ în sânge și apariția CCR [18]. Ultimele studii denotă faptul că la persoanele cu activitate fizică crescută (mai mult de 150 minute pe zi) riscul de apariție a CCR este diminuat, la bărbați până la 19-28%, iar la femei – până la 11-32%. De asemenea, riscul de apariție a adenoamelor colorectale scade până la 16-30% [19]. Chiar și consumul minim de alcool crește riscul de apariție a CCR. Un studiu, realizat în Marea Britanie, a demonstrat creșterea riscului de CCR cu 21%, la consumul de 1.6-6.2 unități de alcool pe zi (1.6 unități reprezintă aproximativ 280 ml de bere). Utilizând zilnic 10 g de alcool, riscul de CCR crește cu 7%. 11% din toate cazurile de CCR din Marea Britanie se datorează consumului de alcool [20]. Fumătorii posedă un risc de 21% de a face CCR, comparativ cu nefumătorii. Patru studii de meta-analiză relatează că riscul de apariție a CCR crește exponențial cu numărul de țigări fumate zilnic: 7-11% la fiecare 10 țigări și cu 18% la fiecare 20 de țigări [21, 22].

1.3. Diagnosticul clinic și paraclinic al NPC și CCR

Tabloul clinic este dominat de tulburări ale tranzitului intestinal, dispepsii, hemoragii digestive inferioare și eliminare de mucus. Conform unui raport elaborat de *Commission on Cancer* (COC) în colaborare cu *American Cancer Society* (ACS), care a inclus analiza a 5.696 pacienți diagnosticați cu neoplasmi primare ale colonului, au fost identificate o serie de manifestări clinice frecvente. Cele mai des raportate simptome au fost: hemoragiile digestive inferioare (60.4%), modificările tranzitului intestinal (43.3%), prezența sângerărilor oculte (25.8%), durerea abdominală (20.9%), greața (9.1%), semnele de obstrucție intestinală joasă (9%) și, în cazuri mai rare, durerile pelvine (5%) [23]. Examinările biologice pot evidenția diverse modificări sugestive pentru CCR. Printre acestea se numără anemia microcitară feriprivă, adesea cauzată de pierderi cronice de sânge nedetectate clinic, leucocitoza care poate apărea în contextul unei perforații tumorale, hipoproteinemia întâlnită în cazurile cu diseminare sistemică, precum și semne de afectare hepatică sau tulburări de coagulare, în special în prezența metastazelor hepatice. Totodată, poate fi observată o creștere a nivelului antigenului carcinoembrionar (CEA) și a markerilor inflamatori nespecfici, deși aceștia din urmă nu prezintă sensibilitate sau specificitate

pentru localizarea rectală a neoplasmului. Metodele de explorare endoscopică, precum rectosigmoidoscopia și videocoloscopia, oferă posibilitatea examinării directe a formațiunilor tumorale, permițând evaluarea aspectului lor macroscopic și obținerea de biopsii pentru confirmare histopatologică. Aceste proceduri sunt esențiale și pentru examinarea întregului colon în vederea identificării eventualelor leziuni sincrone, precum și pentru excizia leziunilor precanceroase atunci când este posibil. Clisma baritată cu dublu contrast rămâne o investigație complementară utilă, oferind detalii despre localizarea exactă a tumorii, gradul de obstrucție, existența formațiunilor sincrone sau a complicațiilor, cum ar fi fistulele rectovaginale sau vezicale. În situațiile în care lumenul colonic este parțial sau complet obstruat de procesul tumoral, colonoscopia virtuală (colonografia CT) constituie o alternativă eficientă, oferind o imagine completă a cadrului colic, similară cu cea obținută prin clisma baritată.

În prezent stadializarea corectă a tumorilor colorectale se realizează prin metode imagistice moderne, care permit evaluarea extinderii locale și a afectării ganglionare. Ecografia endorectală (TRUS) este una dintre aceste metode, având o acuratețe superioară în identificarea leziunilor limitate la nivelul mucoasei și submucoasei. Comparativ cu imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), TRUS oferă o rezoluție mai bună în stadiile incipiente ale tumorilor rectale, fiind astfel deosebit de utilă în diagnosticul precoce. Ecografia endorectală, deși valoroasă în evaluarea locală a tumorilor colorectale, prezintă anumite limitări. Printre dezavantajele sale se numără un câmp vizual restrâns, incapacitatea de a evidenția fascia mezorectală și imposibilitatea de a detecta ganglionii limfatici localizați la distanță de peretele intestinal. De asemenea, metoda nu este adecvată pentru examinarea tumorilor stenozante sau a celor care determină stricturi. Precizia TRUS în aprecierea invaziei în peretele colorectal a fost evaluată prin comparație cu rezultatele histopatologice obținute postoperator. Studiile arată o corectitudine de evaluare cuprinsă între 69% și 94%. Erorile de supraevaluare pot fi cauzate de inflamația peritumorală sau de efectul de compresie exercitat de balonul sondei, care poate distorsiona stratificarea peretelui intestinal în aproximativ 10% din cazuri. Subevaluările apar, în schimb, atunci când există invazii microscopice care nu pot fi detectate ecografic, situație întâlnită în aproximativ 5% din cazuri [23, 24]. În prezent IRM este considerată metoda imagistică optimă de stadializare locoregională a CCR și de evaluare a marginii circumferențiale de rezecție (MRC).

IRM are o sensibilitate comparabilă cu tomografia computerizată (CT) și tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (^{18}F -FDG-PET) în detectarea metastazelor hepatice, atingând un procent de aproximativ 80.3%, conform meta-analizei realizate de Niekel și Bipat în 2010. Totuși, IRM se dovedește net superioară celorlalte metode în identificarea leziunilor secundare de dimensiuni reduse, în special a celor sub 10 mm. Tomografia computerizată rămâne în prezent cea mai frecvent utilizată metodă imagistică în evaluarea CCR local avansat, precum și

în depistarea recidivelor. Sensibilitatea acestei tehnici în diagnosticarea inițială a tumorii variază între 77.5% și 93%, iar în identificarea recurențelor atinge aproximativ 95%. Totuși, acuratețea diagnosticului poate fi influențată negativ de antecedente precum procesele septice abdominale sau tratamentele radioterapeutice, întrucât CT-ul întâmpină dificultăți în diferențierea țesutului fibros de o posibilă recurență tumorală. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este considerată în prezent cea mai sensibilă metodă imagistică pentru identificarea metastazelor hepatice în contextul CCR. De asemenea, această investigație permite diferențierea eficientă între leziunile tumorale active și cele cicatriceale. Potrivit meta-analizei publicate de Niekel în 2010, sensibilitatea PET în detectarea metastazelor hepatice este estimată la 94.1%, fiind semnificativ superioară comparativ cu CT-ul și IRM-ul [23–26].

1.4. Stadializarea neoplațiilor primare de colon și a cancerului colorectal

Transformarea progresivă a epiteliului colonic normal în adenom și ulterior în carcinom este un proces lent, care se desfășoară de-a lungul mai multor ani. Această evoluție îndelungată oferă o fereastră de timp valoroasă pentru aplicarea metodelor de diagnostic, care pot identifica leziunile cu potențial malign înainte de dezvoltarea cancerului invaziv [7, 27]. Formularea în 1983 de către Societatea Japoneză pentru studierea cancerului colorectal, a termenilor de „neoplații primare” și „neoplazie incipientă” a colonului ca fiind tumoră a colonului, care se limitează la nivelul mucoasei și submucoasei, fără prezența leziunilor metastatice secundare locale și la distanță, a dat startul variabilității complexe și tacticii diferențiate utilizate în tratamentul acestora [4]. În timp a devenit evident, că nu doar nivelul de infiltrare a peretelui colonic de către neoplații, dar și un șir de alți factori joacă un rol important în stadializarea acestora. În cadrul celui de-al 14 Congres internațional de chirurgie endoscopică de la Paris (2014), unde s-a reunit o echipă multidisciplinară de specialiști, prin consens s-a hotărât că managementul diferențiat al NPC este complex, folosind multiple mijloace terapeutice, care trebuie să se succedă și să se combine – proceduri rezecționale endoscopice, chirurgia clasică, tratament adjuvant [28].

Conform recomandărilor clinice a NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), Asociației Europene de Oncologie (*ESMO Clinical practice guidelines*), stabilirea tacticii optime de tratament în neoplasmele colonice se bazează în mod esențial pe o evaluare riguroasă a stadiului bolii înainte de intervenția chirurgicală. Această stadializare preoperatorie are un rol decisiv, întrucât oferă informații precise despre extinderea leziunii și despre eventualele diseminări regionale, ceea ce permite alegerea unei strategii terapeutice personalizate. Primul criteriu major utilizat în această evaluare este criteriul „T” din clasificarea TNM, care descrie gradul de infiltrare tumorală în structurile peretelui colonic. Acesta reflectă adâncimea invaziei și modul în care formațiunea neoplazică depășește, sau nu, limitele anatomice ale peretelui intestinal. Al doilea

criteriu de importanță majoră este „N”, care se referă la implicarea ganglionilor limfatici regionali. Determinarea prezenței sau absenței metastazelor ganglionare are o semnificație prognostică deosebită și, în același timp, orientează asupra indicației pentru tratamente adjuvante. În absența afectării ganglionare, prognosticul este mai favorabil, iar planul terapeutic poate fi mai conservator; dimpotrivă, identificarea metastazelor regionale necesită adesea o abordare mai agresivă. Aceste două componente – profundimea invaziei tumorale (T) și statutul ganglionilor limfatici (N) – sunt evaluate preoperator printr-o combinație de metode imagistice și endoscopice, iar rezultatele se sintetizează în cadrul unui tablou stadial detaliat (tabelul 2) [29].

Tabelul 2. Adaptarea clasificării TNM și AJCC revizuite pentru NPC și CCR [29]

Stadiile AJCC	Stadiile TNM	Criteriile TNM
Stadiul 0	Tis N0M0	Tis: tumoră limitată la mucoasă, cancer <i>in situ</i>
Stadiul I	T1N0M0 T2N0M0	T1: tumoră invadează submucoasa T2: tumoră invadează musculara proprie
Stadiul IIa	T3N0M0	T3: tumoră invadează subseroasa sau o depășește, fără implicarea altor organe
Stadiul IIb	T4aN0M0	T4a: tumoră invadează peritoneul parietal
Stadiul IIc	T4b N0M0	T4b: tumoră invadează organele adiacente
Stadiul IIIa	T1-2N1M0 T1 N2aM0	N1: celule tumorale în 1-3 noduli limfatici, T1 sau T2 N2a: celule tumorale în 4-6 ganglioni limfatici, T1
Stadiul IIIb	T3-4a N1M0 T2-3N2aM0 T1-2N2bM0	N1: celule tumorale în 1-3 noduli limfatici, T3 sau T4 N2a: celule tumorale în 4-6 ganglioni limfatici, T2 sau T3 N2b: celule tumorale în 7 sau mai mulți ganglioni limfatici, T1 sau T2
Stadiul IIIc	T4aN2aM0 T3-4N2bM0 T4bN1-2M0	N2a: celule tumorale în 4-6 ganglioni limfatici, T4a N2b: celule tumorale în 7 sau mai mulți ganglioni limfatici, T3-4a N1-2: celule tumorale în cel puțin un ganglion limfatic regional, T4b
Stadiul IVa	Orice T, orice N, M1a	M1a: metastaze ce depășesc colonul sau ganglionii limfatici regionali
Stadiul IVb	Orice T, orice N, M1b	M1b: metastaze ce depășesc colonul sau ganglionii limfatici regionali, mai mult de 2 localizări
Stadiul IVc	Orice T, orice N, M1c	M1c: metastaze peritoneale

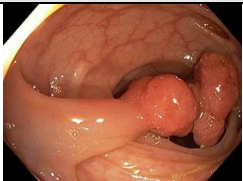
În momentul în care rata proliferării celulare depășește mecanismele normale de degradare și eliminare celulară, la nivelul mucoasei intestinale se formează acumulări celulare care se pot prezenta ca excrescențe în lumenul colonic. Acestea corespund formațiunilor benigne cunoscute sub denumirea de polipi. Polipii adenomatoși sunt definiți ca leziuni epiteliale cu potențial neoplazic. Din punct de vedere histologic, adenoamele sunt clasificate în trei tipuri: adenoame tubulare, vilozase și tubulo-vilozase. Adenoamele tubulare sunt cele mai frecvent întâlnite și sunt alcătuite în principal (în proporție de peste 80%) din structuri glandulare ramificate. Adenoamele vilozase, mai rar întâlnite, sunt constituite predominant din proiecții glandulare alungite, cu orientare de la suprafață spre profunzime, conferindu-le un aspect digitiform caracteristic. Forma mixtă, tubulo-viloză, reunește trăsături ale ambelor tipuri anterioare, prezentând atât componente tubulare, cât și vilozase într-o proporție variabilă [30].

Prin definiție, adenoamele localizate la nivelul colonului și rectului sunt considerate leziuni displazice, întrucât conțin focare de proliferare anormală a epiteliului glandular, caracterizate prin modificări de diferențiere celulară și de arhitectură tisulară. Aceste alterări generează o hipercelularitate la nivelul criptelor, cu prezența unor celule ce conțin mucină în cantități reduse sau variabile. Din punct de vedere morfologic, displazia este clasificată în forme ușoară, moderată și severă, în funcție de gradul de atipie nucleară și de dezorganizare arhitecturală.

Displazia ușoară prezintă nuclee alungite, hipercromatice, cu polaritate păstrată și fără nucleoli evidenți, în timp ce displazia moderată implică o pierdere parțială a polarității celulare, cu nucleoli proeminenți și o aglomerare mai pronunțată a glandelor. În displazia severă se observă o pierdere marcată a organizării celulare, pleomorfism nuclear accentuat, nucleoli multipli și un raport nucleu-citoplasmatic crescut. Extinderea proliferării necontrolate poate duce la formarea de structuri cribriforme, caracteristice carcinomului *in situ*. În literatura modernă, se recomandă o clasificare simplificată în displazie de grad scăzut – care include formele ușoară și moderată – și displazie de grad înalt, care reunește atât forma severă, cât și carcinomul *in situ*, întrucât diferențierea morfologică între acestea este adesea subtilă și subiectivă [31].

Caracteristica NPC debutează cu descrierea macroscopică a acestora în timpul colonoscopiei diagnostice. Tehnologiile moderne de videoendoscopie permit descrierea structurii NPC prin vizualizarea în diverse regimuri: cromoendoscopia lărgită (*magnification chromoendoscopy – MCE*) și vizualizarea în spectru îngustat (*Narrow Band Imaging – NBI*). Actualmente se utilizează clasificarea endoscopică *Paris* pentru determinarea formei de creștere neoplazică, de asemenea se ia în calcul și arhitectura mucoasei colonice (*capillary pattern, Y.Sano*) [32, 33]. Conform clasificării *Paris*, leziunile neoplazice de colon se încadrează în următoarele tipuri (tabelul 3):

Tabelul 3. Clasificarea endoscopică Paris a NPC [33]

Clasificarea Paris	Descrierea polipului	Aspectul endoscopic
Ip	Polip pediculat	
Is	Polip sesil	
Ila	Polip ușor elevat	
Ilb	Polip plat	
Ilc	Polip deprimat	
III	Polip excavat	

Abordările morfolopatologice privind evaluarea leziunilor colorectale diferă semnificativ între școlile japoneze și cele occidentale, în special în ceea ce privește interpretarea fragmentelor obținute prin biopsii sau rezecții. În sistemul japonez de clasificare, modificările histologice sunt împărțite în șase categorii distincte, pe baza gradului de atipie și al potențialului neoplazic.

Prima categorie (G1) cuprinde mucoasa colonică normală sau cu modificări reactive benigne, fără atipii celulare. Categoria a doua (G2) include leziunile cu atipii reactive, apărute în context inflamator, hiperplazic sau de regenerare epitelială. În a treia grupă (G3) sunt încadrate leziunile epiteliale neoplazice cu atipii de intensitate redusă, precum adenoamele cu displazie ușoară sau moderată.

Categoria a patra (G4) se referă la leziuni dificil de clasificat, aflate la limita dintre benign și malign. A cincea categorie (G5) include leziunile cu atipii severe, suspecte pentru transformare

malignă, în timp ce ultima categorie (G6) corespunde carcinoamelor dovedite histologic, indiferent de profunzimea invaziei (fie limitată la mucoasă, fie cu extensie în submucoasă) [34].

Clasificarea *Viena* revizuită (tabelul 4) a unificat conceptele din clasificarea japoneză cu terminologia occidentală.

Tabelul 4. Adaptarea clasificării Viena revizuite pentru NPC și CCR [35]

1. Fără neoplazie Viena: categoria 1 (negativ pentru neoplazie)
2. Neoplazia mucoasei, de grad scăzut Viena: categoria 3 (neoplasia mucoasei de grad scăzut, adenom de grad scăzut, displazie de grad scăzut) Alte terminologii comune – displazie ușoară și moderată OMS: neoplazia intraepitelială de grad scăzut
3. Neoplazia mucoasei de grad înalt Viena: categoria 4.1-4.4 (neoplazia mucoasei de grad înalt, adenom de grad înalt, displazie de grad înalt, carcinom non-invaziv, suspecție de carcinom invaziv, carcinom intramucos) Alte terminologii comune – displazie severă, neoplazia intraepitelială de grad înalt OMS: neoplazia intraepitelială de grad înalt TNM: pTis
4. Carcinom care invadează submucoasa sau o depășește 4a – carcinom limitat la submucoasă Viena: categoria 5 (invazia carcinomului la nivelul submucoasei) TNM: pT1 4b – carcinomul depășește submucoasa TNM: pT2-T4

Carcinomul *in situ*, displazia severă sau neoplazia intraepitelială de grad înalt definesc acele leziuni neoplazice care rămân strict localizate la nivelul epitelului, fără a invada lamina propria. În momentul în care celulele tumorale pătrund în lamina propria, se consideră că leziunea a progresat către un carcinom intramucos. În această etapă, dacă stratul muscular al mucoasei (muscularis mucosae) rămâne neafectat, riscul de metastazare este, în general, considerat foarte scăzut. Aceste stadii corespund clasificării pTis (stadiul 0 TNM), sau se încadrează în categoria de neoplazie intraepitelială de grad înalt (*high-grade non-invasive neoplasia* – NHGN), conform sistemului de clasificare de la Viena. În ceea ce privește invazia limitată la mucoasă, se descriu mai multe subniveluri: T1m1 se referă la leziuni localizate la epiteliul superficial, T1m2 implică invazia laminei proprii, iar T1m3 semnalează extinderea către stratul muscular al mucoasei. Dacă procesul tumoral avansează în submucoasă, formațiunea este clasificată drept polip malign, cu risc potențial de diseminare limfatică și hematogenă. Aceste leziuni sunt încadrate în stadiul T1 conform sistemului TNM și corespund carcinomului submucos în clasificarea de la Viena [35].

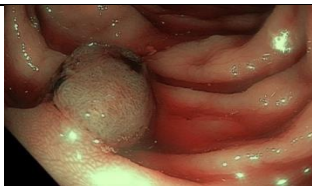
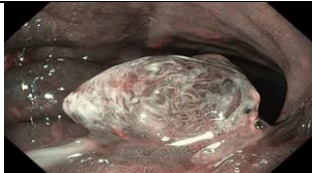
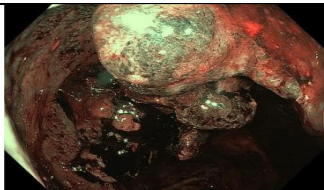
În anul 1985, Haggitt a realizat un studiu dedicat adenocarcinoamelor dezvoltate pe leziuni polipoide la nivelul colonului și rectului, concentrându-se asupra gradului de invazie tumorală ca factor esențial de prognostic. Pe baza acestor observații, autorul a propus un sistem de clasificare care descrie în mod detaliat profunzimea extinderii carcinomului în structura polipului.

Conform acestei clasificări, nivelul 1 corespunde invaziei limitate la porțiunea superioară a polipului (capul polipului), nivelul 2 indică extinderea spre zona de tranziție între cap și bază (gâtul polipului), iar nivelul 3 descrie invazia pediculului. Nivelul 4 semnalează pătrunderea celulelor neoplazice în submucoasa peretelui colonic adiacent. Studiile ulterioare au confirmat că gradul de invazie determinat prin această clasificare se corelează strâns cu prognosticul clinic, fiind un element-cheie în luarea deciziilor terapeutice [7, 36, 37].

Leziunile non-polipoide, care pot include atât formațiuni adenomatoase, cât și carcinoame, au fost timp îndelungat insuficient descrise și înțelese în practica gastroenterologică europeană. Adenoamele plate, cunoscute și sub denumirea de adenoame non-polipoide, constituie o entitate clinică relativ recent definită, care diferă morfologic de leziunile sesile prin înălțimea redusă – sub dublul grosimii unei mucoase normale – și printr-un diametru semnificativ mai mare în raport cu gradul de infiltrare. Pe baza caracteristicilor morfologice și a modelului de creștere, aceste leziuni sunt clasificate în trei tipuri: adenoame plate mici (cu dimensiuni reduse și profil jos), adenoame cu creștere laterală (*laterally spreading tumors* – LST), și adenoame subdenvelate, care se dezvoltă sub nivelul mucoasei și prezintă un risc oncogen semnificativ mai mare. Aceste ultime tipuri sunt deosebit de importante datorită potențialului lor de malignizare precoce [7, 38, 39].

Kudo clasifică adenoamele în funcție de pit-pattern: tipul I – pit-pattern rotunjit; tipul II – pit-pattern stelar sau papilar; tipul III-s – pit-pattern rotunjit, tubular (mai mic decât tipul I); tipul III-L – pit pattern rotund și tubular (mai mare decât tipul I); tipul IV – pit-pattern cu ramificații și circumvoluțiuni; tipul V cu pit-pattern dezorganizat (tabelul 5). În cadrul unui studiu extensiv ce a inclus analiza morfologică a aproximativ 20000 de leziuni colorectale identificate prin colonoscopie, Kudo și colaboratorii (2008) au raportat că formațiunile polipoide reprezintă circa 55% din total, în timp ce leziunile non-polipoide constituie aproximativ 45%. O observație importantă a fost distribuția uniformă a leziunilor non-polipoide de-a lungul colonului, atât în segmentele proximale cât și în cele distale. Această repartiție contrastează cu cea a leziunilor polipoide, care se întâlnesc mai frecvent în porțiunea distală a colonului [7, 38, 40].

Tabelul 5. Clasificarea endoscopică Kudo a NPC [40]

Tipul polipului	Descrierea pit patternului	Aspectul endoscopic	Caracteristicile patologice
I	rotunjit		benign
II	stelar sau papilar		benign
III-s	rotund sau tubular mic		displazie
III-L	rotund sau tubular mare		displazie
IV	cu ramificații și circumvoluțiuni		displazie
V	dezorganizat		malign

Leziunile neoplazice colorectale de tip non-polipoid care prezintă transformare carcinomatoasă tind să aibă dimensiuni mai reduse comparativ cu cele polipoide și sunt localizate cu predilecție în segmentele drepte ale colonului. În cadrul practicii endoscopice, dacă se aplică tehnici de căutare atentă și sistematică, aceste leziuni pot fi identificate la un procent variabil, între 5% și 20% dintre pacienții supuși colonoscopiei. Conform școlii japoneze de gastroenterologie, formațiunile adenomatoase de dimensiuni foarte mici, sub 3 mm, au o morfologie plană și pot evolua fie către leziuni non-polipoide de dimensiuni mari, fie către formațiuni polipoide clasice [7, 41-44]. Pe lângă secvența clasică de tip adenom–carcinom, în patogeneza CCR a fost identificată și o a doua cale distinctă de dezvoltare tumorală, cunoscută sub denumirea de „cale serată”. Aceasta implică transformarea malignă a leziunilor serate și a fost recunoscută mai recent

ca mecanism alternativ de carcinogeneză. Conform datelor actuale, această cale este responsabilă pentru aproximativ 15–20% din cazurile de cancer colorectal de tip sporadic [45]. OMS a introdus în clasificarea din 2010 o nouă abordare sistematică a leziunilor serate, împărțindu-le în două mari categorii: polipi fără displazie și polipi cu displazie. Din prima grupă fac parte polipii hiperplastici și polipii sesili serati, în timp ce categoria displazică include polipii sesili serati cu displazie și adenoamele serate tradiționale (*traditional serrated adenomas* – TSA), recunoscute pentru potențialul lor de transformare malignă. Deși clasificarea a fost propusă în 2010, actualizarea oficială și validată este în ediția a 5-a a clasificării OMS, publicată în 2019 [7, 46].

1.5. Tendințe actuale de tratament ale neoplațiilor primare de colon

Alegerea tacticii chirurgicale în NPC se determină conform stadializării TNM, dar depinde și de un șir de factori: localizarea NPC, răspândirea procesului neoplazic, tipul histologic, prezența sau absența metastazelor locale sau regionale, starea generală a pacientului, calificarea și dexteritatea echipei chirurgicale, asigurarea tehnico-materială a instituției medicale [47].

Actualmente „standardul de aur” este reprezentat de rezecția porțiunii colonice cu margini R0. Efectuarea acestei intervenții este radicală, iar incidența apariției recidivelor locoregionale nu depășește 5% [48]. La al 14-lea Congres Internațional de Chirurgie Endoscopică (2014) s-a menționat că excizia locală (*Local Excision* – LE) este o variantă disponibilă în tratamentul NPC cu un prognostic favorabil. Termenul de „excizie locală” include diferite variante tehnice: de la rezecția mucoasei colonice, până la rezecția parțială a leziunii. Excizia locală a NPC este suportată mai ușor de către pacienți în comparație cu metodele chirurgiei deschise, diminuează riscul complicațiilor postoperatorii, reduc durata spitalizării [49]. Însă, rămâne discutabil rolul exciziilor locale în adenocarcinomul colonic, din cauza lipsei limfadenectomiei adecvate, ceea ce conduce la un risc înalt de recidivă [50]. Riscul de metastazare este foarte redus în cazul tumorilor T1 cu invazie superficială în submucoasă (sm1), fiind estimat între 0 și 3%, ceea ce permite în anumite situații selecția unui tratament conservator. În schimb, pentru stadiile T1 cu invazie mai profundă (sm2–sm3) și T2, frecvența metastazării crește semnificativ, ajungând la 15–25%, impunând de regulă tratament chirurgical radical cu limfadenectomie [51, 52].

În legătură cu acest fapt, indicațiile pentru utilizarea acestei metode rămân neclare. De aceea, o sarcină importantă este selectarea corectă a indicațiilor și posibilităților de efectuare a uneia din metodele de excizie locală la pacienții cu NPC. Pentru marcarea precisă a locului unei leziuni după îndepărtarea unui polip sau înaintea rezecției chirurgicale, cu scopul de a facilita identificarea intraoperatorie sau la endoscopiile ulterioare se utilizează tehnica de „*tattooing*”. Tehnica constă în injectarea submucoasă, la 2–3 cm distal de locul exciziei, a unui colorant inert, cum ar fi tușul steril de China sau soluții pe bază de carbon, care persistă pe termen lung în peretele

colonic. Procedura este indicată în special în cazurile în care leziunea a fost rezecată „*piecemeal*”, în polipii mari (>20 mm), în leziunile cu displazie de grad înalt sau carcinom invaziv, precum și în cazurile în care este necesară o rezecție chirurgicală ulterioară. Alegerea locului de injectare și a tehnicii corecte este esențială pentru a evita complicațiile, precum perforația sau injectarea intraperitoneală. „Tattooing”-ul oferă un reper vizual sigur pentru chirurg și endoscopist, reducând timpul operator și riscul de rată de localizare a zonei tratate [53].

Una dintre metodele miniminvasive de excizie a NPC epiteliale este rezecția endoscopică a formațiunii în limitele mucoasei (*Endomucosal resection, EMR*), ce se realizează prin colonoscop. Odată cu utilizarea în practică a metodelor endoscopice, această metodă a devenit o alegere pentru tratamentul NPC. De asemenea acest procedeu poate fi utilizat în cazurile de carcinoame *in situ*, intraepiteliale, atunci când excizia formațiunii în limitele țesuturilor normale poate fi radicală. Vasele limfatice, anatomo-topografic sunt localizate în submucoasa și musculara colonului, nefiind depistate în mucoasă [54]. Deci, în cazurile NPC neinvazive (nu este afectată musculara proprie a mucoasei), în nodulii limfatici regionali nu se depistează metastaze, iar excizia endoscopică în limitele mucoasei poate fi considerată radicală (cu condiția, că NPC sunt excizate în limitele țesuturilor sănătoase – rezecția R0). Un criteriu important pentru determinarea exciziei locale a NPC este distanța de la limita de rezecție până la marginile formațiunii de volum. Opiniile în această privință sunt diferite, unii autori menționează că distanța minimă trebuie să fie de 1-2 mm, alții consideră că cel mai important este lipsa celulelor tumorale la limita exciziei prin diatermocoagulare [55, 56, 57]. Excizia endoscopică a mucoasei, nu în toate cazurile permite obținerea rezecției R0 și înlăturarea în bloc a formațiunii de volum, de aceea fragmentarea sau excizia parțială se efectuează la fiecare al 2-lea pacient. După înlăturarea parțială sau fragmentată a NPC în limitele mucoasei, devine dificilă examinarea morfologică a preparatului pentru determinarea gradului de invazie și crește riscul de apariție a recidivelor locale [58].

Pentru a depăși aceste greutăți și a avea posibilitatea de a exciza NPC în bloc, a fost elaborată și propusă o nouă tehnică – disecția endoscopică a submucoasei (*Endoscopic submucosal dissection, ESD*) [59]. După efectuarea unui șir de asemenea disecții, s-a înregistrat o incidență mică de recidive locale și complicații postoperatorii. Însă, comparativ cu procedura EMR, tehnica de disecție endoscopică a submucoasei este mai dificilă și necesită o curbă de învățare mai îndelungată [60]. Numeroase studii poziționează această metodă pe prim plan în excizia NPC. Saito și autorii (2010), într-un studiu prospectiv, raportează rezultatele obținute în urma tratării a 1111 pacienți prin această metodă. Rezecția în bloc a fost efectuată la 88%. Complicațiile postoperatorii au fost reprezentate de perforație în 4.9% (n=54) și hemoragii în 1.5% (n=17) cazuri. În toate cazurile hemoragia a fost stopată prin clipare endoscopică. S-a demonstrat că riscurile de apariție a complicațiilor crește la NPC mai mari de 5 cm în diametru [61].

Disecția endoscopică a submucoasei rămâne discutabilă în cazurile carcinoamelor invazive T1, în lipsa unui examen histopatologic adecvat și a gradului de infiltrare a formațiunii neoplazice, factori de care depinde tactica medico-chirurgicală la acești pacienți. De aceea, în cazurile de NPC, alegerea metodei rămâne la excizia tuturor straturilor peretelui colonic până la mezocolon. Această metodă poate fi utilizată doar în cazurile NPC intraepiteliale și adenocarcinoamelor T1 fără factori de prognostic negativi [62, 63]. Distanța macroscopică de la marginile NPC până la linia de rezecție trebuie să fie de minim 10 mm [64], încă în 1973, Parks și Stuart descriind această metodă pentru înlăturarea adenoamelor rectale [65].

Actualmente, în toate ghidurile de oncologie sunt formulate indicațiile pentru efectuarea exciziilor locale. În Ghidul Asociației Americane de Chirurgie Colorectală, metodele de excizie locală sunt recomandate pacienților cu NPC Tis-T1 fără factori de prognostic negativi. Criteriile sunt: adenocarcinoamele moderat sau înalt diferențiate, care nu concresec după mucoasă, lipsa invaziei limfovaskulare sau perinevrile, diametrul formațiunii nu mai mare de 3 mm și care nu ocupă mai mult de 1/3 din circumferința lumenului colonic. Conform *NCCN Guidelines Rectal Cancer* criteriile pentru efectuarea exciziei locale a NPC sunt: răspândirea formațiunii în lumenul colonic nu mai mult de 30%, diametrul acesteia minim 3 mm, să posede mobilitate, stadiile T *in situ*, T1 sau T2 (în cazurile T2 – cu deosebită atenție în ceea ce privește riscul de recidivă locală), polipii malignizați înlăturați endoscopic, lipsa invaziei limfovaskulare și perinevrile, de asemenea adenocarcinoamele moderat sau înalt diferențiate, lipsa limfadenopatiei în diagnosticarea preoperatorie [64, 66].

Ghidurile clinico-practice europene recomandă metodele de excizie locală în NPC în următoarele cazuri: polipi malignizați (Haggitt 1-3), cu lipsa semnelor de invazie limfatică, cu grad slab de diferențiere, important fiind obligativitatea efectuării rezecției R0 [67]. Asociațiile de coloproctologie din Marea Britanie, Federația Națională Franceză de combatere a cancerului, Asociația Franceză de Chirurgie au propus recomandări similare, menționând că metodele de excizie locală a NPC trebuie limitate la stadiul T1 cu grad moderat sau înalt de diferențiere și diametrul minim de 3 mm [68]. Asociația Americană de Radiologie, menționează că candidații optimi pentru metodele de excizie locală sunt pacienții cu NPC minim de 4 mm în diametru, stadiul T1 și fără prezența factorilor de risc [69].

Ghidurile propuse de Societatea Japoneză de Coloproctologie (*Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR*), recomandă foarte laconic indicațiile pentru metodele de excizie locală: adenocarcinoamele T *in situ* și T1 sm-slight diagnosticate preoperator și localizate superficial. Aceeași societate recomandă detaliat indicațiile pentru disecția submucoasă a NPC: carcinoame, stadiile Tis și T1 sm-slight, dimensiunea formațiunilor minim 2 cm în diametru și formațiunile neoplazice fără examen morfologic. De asemenea sunt propuse semnele

macroscopice: prezența eroziunilor, rigiditatea și deformarea NPC. După excizie și determinare morfolopatologică a factorilor de prognostic negativi se indică efectuarea intervențiilor chirurgicale tradiționale de rezecție colonică [70, 71].

În cazul adenocarcinomului T1 cu prezența factorilor de prognostic negativi sau T2, există limite stricte în utilizarea metodelor de excizie locală, deoarece riscul de metastazare în ganglionii limfatici regionali în aceste cazuri atinge 20-25%. De aceea, metodele de excizie locală nu reprezintă unica și ultima metodă de tratament la această grupă de pacienți [72, 73]. Peng și colab. (2011), în urma propriilor cercetări, au concluzionat că prezența la pacienții cu NPC a cel puțin a unui dintre factorii de prognostic negativi după efectuarea exciziei locale, crește riscul de recidivă locoregională în primii 5 ani cu 21.2% [74].

Trebuie de menționat despre grupele de pacienți cu comorbidități grave, la care intervențiile chirurgicale radicale pe cale intraabdominală reprezintă un risc înalt. Compromisul în aceste situații îl reprezintă metodele de excizie locală a NPC [75, 76]. În ultimii ani se utilizează pe larg metodele neoadjuvante de tratament la pacienții cu carcinoame în stadiile T1, T2 și chiar cu T3 până a efectua excizia locală. Multe studii menționează rezultate pozitive în urma acestui tratament complex, de asemenea posibilitatea de a crește indicațiile pentru reducerea volumului operator la pacienții cu carcinoame T3 cu răspuns parțial sau total la terapia neoadjuvantă [77, 78]. Alte cercetări prezintă contraindicațiile și efectele adverse după terapia neoadjuvantă, care a fost efectuată după excizia locală a NPC cu T2 și T1 cu risc crescut de a dezvolta recidivă locoregională [79].

În cazul neoformațiunilor rectale, ca alternativă procedeele chirurgicale clasice intraabdominale și metodelor de excizie locală endoscopică, Gerhard Buess în 1988 a propus o nouă metodă miniminvasivă – microchirurgia endoscopică transanală (TEM). Această metodă necesită utilizarea tubului de rectoscop cu lungimea de 12 sau 20 cm, care se conectează la masa multiarticulară și cu insuflare de gaz. Capacul tubului are câteva canale de lucru, prin intermediul cărora se introduc instrumentele necesare în lumenul rectal. Asemenea condiții asigură stabilizarea câmpului operator, vizualizare clară pentru o disecție adecvată cu risc minimal de fragmentare și o rezecție R0 adecvată [80].

Sgourakis și coautorii (2011) au analizat 11 studii diferite efectuate pe pacienți cu NPC în stadiile T1 și T2, care au fost operați prin metoda microchirurgicală endoscopică transanală și excizie transanală locală. Ei au concluzionat că TEM este mai eficient în comparație cu excizia locală, pentru obținerea marginilor de rezecție negative și a riscului de recidivare locală [81]. Yu, Liu și colab. (2011) au prezentat datele unui studiu retrospectiv efectuat pe 60 de pacienți cu neoformațiuni rectale după efectuarea TEM cu scopul de a determina factorii de risc pentru recidivare. În toate cazurile s-a efectuat excizie locală în bloc, iar în preparatele post-excizionale

nu s-au depistat margini pozitive de rezecție. Nu s-a raportat nici un caz de complicații postoperatorii sau letalitate. În cazul pacienților cu pTis recidive nu au fost menționate. S-a observat o diferență semnificativă în incidența apariției recidivelor locoregionale între stadiile T1 și T2 (2.6% și 40.0%). De asemenea s-a demonstrat corelația dintre dimensiunea medie a NPC (mai mare de 3 cm) și riscul de apariție a recidivelor (19.0%). În cazul dimensiunilor mai mici de 3 cm în diametru, riscul de recurență a fost de 2.6%. Astfel, cercetătorii au demonstrat faptul că, profunzimea infiltrării neoplazice și dimensiunea NPC sunt factori independenți de prognostic negativ în planul apariției recidivelor locoregionale după TEM [82].

Publicarea de către Ramirez J. și coautorii (2011) a unui studiu prospectiv care descrie utilizarea TEM pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinoame moderat și înalt diferențiate T1 și T2, doar a confirmat eficacitatea TEM pentru stadiile T1 și riscul foarte înalt de recidive locoregionale pentru stadiile T2 [83]. În 2015, Lu J. și coautorii au publicat concluziile unei meta-analize, în care s-au raportat rezultatele la distanță a 860 de pacienți cu adenocarcinoame T1. În 556 cazuri s-a intervenit chirurgical tradițional prin metode rezecționale transabdominale, iar în 303 cazuri – prin TEM. S-a demonstrat statistic, incidența mai înaltă de recidivare locoregională la pacienții operați prin metoda rezecțională transabdominală, comparativ cu metoda TEM ($p=0.0003$) [84].

Un grup de cercetători din China au efectuat o meta-analiză a 3 studii-control randomizate, unde au fost prezentate rezultatele imediate și la distanță a 210 pacienți cu neoformațiuni rectale tratați prin abord transabdominal rezecțional și TEM. Letalitate perioperatorie nu s-a înregistrat la nici un pacient. În toate cazurile s-a efectuat rezecția R0. Indicatorii frecvenței aplicării colostomei, durata intervenției, volumul hemoragiei intraoperatorii, dozele de analgezie în perioada postoperatorie și durata de spitalizare au fost semnificativ mai scăzuți la pacienții operați prin TEM ($p=0.0005$, $p=0.00001$, $p=0.00004$, $p=0.0039$, $p=0.00001$). Ce ține de dezvoltarea complicațiilor postoperatorii, diferența statistică a fost neînsemnată, dar cu o tendință de creștere în grupul pacienților operați tradițional [85].

Conform datelor descrise în literatura de specialitate, devine evident, că determinarea preoperatorie a gradului de invazivitate a NPC are o mare importanță în determinarea tacticii de tratament. Luând în considerare faptul, că nu în toate cazurile se poate determina preoperator invazivitatea neoformațiunilor, TEM cu excizia tuturor straturilor colonice poate fi utilizată în calitate de macrobiopsie [49]. Dacă rezultatele finale ale investigației morfopatologice prezintă informații despre prezența factorilor negativi de prognostic, în aceste cazuri se recomandă intervenția „de salvare” (*salvage surgery*), utilizând metoda TEM. Sunt raportate un șir de confirmări, care demonstrează că utilizarea TEM în calitate de macrobiopsie nu pune în pericol supraviețuirea îndelungată a pacienților, care au suportat intervenții chirurgicale rezecționale

intraabdominale. Lista publicațiilor dedicate intervențiilor „de salvare” după procedee de excizie locală este limitată, iar din cele existente, numărul pacienților tratați prin această metodă este mic și insuficient pentru analiza adecvată a informațiilor [86, 87]. Mai mult, pentru efectuarea rezecției R0 este necesară uneori lărgirea limitelor marginilor rezecționale, chiar și până la rezecții multiviscerale. Levic și coautorii (2013) au analizat rezultatele tratamentului pacienților, care au suportat intervenții rezecționale după TEM și a raportat un număr relativ mic de complicații postoperatorii, lipsa recidivelor locoregionale la un interval de urmărire de 25 luni [88]. Chiar dacă metoda TEM prezintă rezultate bune de tratament, aceasta rămâne puțin utilizată din cauza prețului înalt al tehnicii originale (*Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Germany*), care are avantajul din contul opticii stereoscopice, ce permite obținerea imaginii în 3D.

Operațiile transanale endoscopice (TEO) se deosebesc de metodele TEM prin utilizarea opticii 2D și translarea imaginilor pe ecran, care vizual asigură efectul imaginii 3D, iar aceasta face mai simplă obținerea competențelor de însușire a acestor operații [89, 90]. În 2009, ca alternativă a metodei TEM a fost introdusă tehnica TAMIS (*Transanal minimally invasive surgery*) – chirurgia miniminvazivă transanală [91]. Modificarea portului multicanular transanal permite efectuarea intervențiilor cu utilizarea instrumentarului laparoscopic standard. Din momentul apariției TAMIS au fost publicate datele a 33 studii retrospective care au descris utilizarea metodei în exciziile neoplaziilor rectale. În total au fost excizate 152 de neoplazii epiteliale benigne, ce au inclus adenoame și displazii de grad înalt, 209 carcinoame *in situ* și adenocarcinoame, 29 de formațiuni neuroendocrine [92]. Rezultatele unui vast studiu retrospectiv, prezentat de Albert și coautorii (2013), înglobează analiza tratamentului a 50 pacienți (25 adenoame, 23 adenocarcinoame în stadiul I și 2 formațiuni neuroendocrine) cu utilizarea tehnicii TAMIS. Fragmentarea neoplaziilor s-a produs în 2 cazuri. Marginile pozitive de rezecție (R1) s-au obținut în 3 cazuri. Recidive locoregionale au apărut la 2 pacienți peste 6 și, respectiv, 18 luni postoperator [93]. Una din condițiile alegerii tehnicii TAMIS este localizarea NPC, care trebuie să fie amplasate în 1/3 medie sau 1/3 inferioară a rectului, pentru a evita riscul complicațiilor postoperatorii. Hussein Q. și Artinyan A. (2014) au prezentat rezultatele tratamentului unui pacient cu neoplazie primară de rect superior în stadiul Tis N0M0. Această tehnică a fost selectată după efectuarea câtorva tentative de excizie locală endoscopică și refuzul categoric al pacientului pentru intervenție chirurgicală rezecțională radicală. Astfel, cercetătorii au demonstrat rezultatele pozitive ale tratamentului, chiar dacă au menționat dificultățile tehnice, datorate localizării înalte a neoplaziilor [94].

Evoluția evidentă a metodelor endoscopice transanale este reprezentată de tehnicile robotice. Hompes și coautorii (2013) au analizat datele obținute prin utilizarea tehnicilor robotice chirurgicale. Avantajele tehnicii sunt reprezentate de calitatea înaltă a imaginii, dar și posibilitatea

de a efectua intervenția mult mai ținută și precis. Sistemul chirurgical robotic *da Vinci Si HD* oferă o serie de avantaje tehnice semnificative, printre care se numără vizualizarea tridimensională cu magnificare avansată, extinderea câmpului operator și posibilitatea ca chirurgul să controleze direct camera intraoperatorie. Instrumentele robotice sunt prevăzute cu șapte grade de libertate, permit rotații de până la 540 de grade și articulații flexibile până la 180 de grade, asigurând astfel o dexteritate sporită. De asemenea, tehnologia integrată elimină tremorul fiziologic al mâinii, ceea ce contribuie la o disecție mai precisă, la obținerea unor piese operatorii de calitate superioară și la o mai bună conservare a structurilor nervoase. În plus, utilizarea sistemului *da Vinci* este asociată cu o curbă de învățare mai redusă și cu o rată mai mică de conversie la chirurgia deschisă [23, 95].

Chiar dacă numărul tehnicilor miniminvasive, organomenajante este în creștere, metodele rezecționale radicale rămân a fi „standardul de aur” în tratamentul NPC, mai ales în stadiile avansate. Într-o rezecție segmentară se îndepărtează segmentul de colon unde este localizată neoplasia, iar capetele intestinului sunt reconectate. Rezecțiile standardizate sunt considerate în momentul de față mai potrivite în tratamentul CCR decât rezecțiile segmentare. În funcție de localizarea neoplasiei, aceste rezecții standardizate implică îndepărtarea colonului ascendent – hemicolectomie dreaptă, colonului descendent – hemicolectomie stângă sau a colonului sigmoid – rezecție sigmoidiană. Hemicolectomiile drepte sau stângi se extind uneori la colonul transvers, în acest caz fiind numite hemicolectomii extinse. Se excizează segmentul de intestin corespunzător, împreună cu ganglionii limfatici regionali și cu toate părțile organelor adiacente invadate de neoplazie. Este necesară extirparea a cel puțin 12 ganglioni limfatici pentru stabilirea cu precizie a stadiului maladiei [96]. În cazul localizării neoplasiei la nivel rectal, se efectuează excizia totală a mezorectului TME (*TME – total mesorectal excision*). Implementarea tehnicii de excizie totală a mezorectului a reprezentat un progres major în tratamentul cancerului rectal, contribuind la reducerea semnificativă a ratei de recidivă locală, de la un interval anterior de 12–20% la valori sub 4–5%. În paralel, această metodă a dus la creșterea considerabilă a ratei de supraviețuire fără semne de boală (DFS – *disease-free survival*), care atinge aproximativ 80% la 5 ani și 78% la 10 ani de la intervenție [23, 97].

În cazul formațiunilor tumorale rectale situate în treimea mijlocie sau inferioară, la o distanță de peste 5–6 cm față de linia anocutanată, care nu implică sfîcterul anal sau mușchii planșeului pelvin, abordarea chirurgicală recomandată este rezecția anterioară joasă, asociată cu excizie totală a mezorectului. Progresul în înțelegerea modului de extindere tumorală – în special faptul că adenocarcinomul rectal nu avansează frecvent distal în peretele rectal – precum și introducerea dispozitivelor mecanice de sutură au făcut posibilă realizarea anastomozei intestinale chiar și în cazul tumorilor joase, cu condiția ca marginea inferioară a leziunii să fie situată la cel puțin 2 cm deasupra liniei dințate [23, 98]. În cazul formațiunilor neoplazice situate la o distanță

de 1–2 cm față de linia dințată, tratamentul chirurgical impune adesea utilizarea unei rezecții intersfincteriene, urmată de realizarea unei anastomoze ultrajoase, pentru a garanta radicalitatea oncologică. Pentru tumorile localizate în porțiunea superioară a rectului, este considerată suficientă efectuarea unei excizii parțiale a mezorectului (PME), cu tranșarea rectului și a mezorectului la aproximativ 5 cm sub marginea inferioară a leziunii, ceea ce contribuie, totodată, la diminuarea riscului de fistulă anastomotică. O abordare chirurgicală corectă se caracterizează prin respectarea strictă a planurilor mezorectale, utilizarea disecției sub control vizual direct și evitarea disecției contondente. Aceste elemente permit atingerea dublului obiectiv al intervenției: pe de o parte, excizia completă a tumorii și a teritoriului limfatic aferent (rezecție R0), iar pe de altă parte, conservarea funcției, prin menținerea continuității intestinale și prevenirea disfuncțiilor genito-urinare postoperatorii [23, 99].

În cazul formațiunilor tumorale localizate în treimea superioară a rectului, opțiunea chirurgicală standard constă în efectuarea unei rezecții anterioare rectale cu anastomoză colorectală termino-terminală, însoțită de o excizie parțială a mezorectului, tehnică cunoscută sub denumirea de operația Dixon. Pentru tumorile situate în treimea mijlocie sau inferioară a rectului, menținerea unei funcții intestinale satisfăcătoare postoperator presupune refacerea continuității digestive prin intermediul unui rezervor neorectal. Acesta poate fi realizat fie prin anastomoză colo-anală latero-terminală (anastomoza Baker), fie prin construirea unui rezervor de tip „J-pouch” anal cu lungimea de aproximativ 5 cm, fie prin coloplastie. Utilizarea acestor tehnici reconstructive are, de asemenea, avantajul reducerii incidenței fistulelor anastomotice, comparativ cu anastomoza directă termino-terminală [23, 100]. Amputația abdominoperineală (procedura Miles) implică excizia totală a rectului împreună cu aparatul sfincterian anal, segmentul distal al colonului sigmoid și crearea unei colostomii definitive terminale pe peretele abdominal. În schimb, operația Hartmann constă în rezecția rectului superior și a sigmoidului afectat, cu închiderea bontului rectal distal și exteriorizarea colonului proximal sub forma unei colostomii în fosa iliacă stângă. Practic, această intervenție corespunde unei rezecții anterioare de rect care nu este urmată de anastomoză și de regulă, este utilizată în contexte de urgență sau paliativă, și mai rar ca opțiune chirurgicală electivă cu scop curativ [101].

Electrocoagularea reprezintă o opțiune terapeutică viabilă în tratamentul anumitor leziuni colorectale selecționate, demonstrând un profil de siguranță favorabil prin morbiditate și mortalitate perioperatorii reduse, precum și prin impactul pozitiv asupra speranței de viață. Cu toate acestea, eficiența sa este limitată la controlul local al formațiunii tumorale, fără a oferi posibilitatea evaluării sau tratamentului potențialelor metastaze ganglionare regionale. În consecință, decizia de a recurge la această metodă trebuie susținută de o investigație paraclinică

extensivă, pentru a exclude contraindicațiile relative sau absolute și a valida oportunitatea unei alternative radicale chirurgicale atunci când aceasta este posibilă [101, 102].

Se estimează că aproximativ 40% dintre pacienții cu CCR sunt diagnosticați în stadii incipiente (I și II), în timp ce circa 36% prezintă boala în stadiul III, caracterizat prin invazia ganglionilor limfatici regionali. În jur de 20% dintre cazuri sunt depistate direct în stadiul IV, cu prezența metastazelor la distanță. Intervenția chirurgicală rămâne pilonul principal al tratamentului pentru toate aceste stadii. Totuși, pentru pacienții aflați în stadiile III și IV, precum și pentru cei din stadiul II care prezintă factori de prognostic nefavorabil, este recomandată administrarea chimioterapiei adjuvante, în scopul reducerii riscului de recurență și îmbunătățirii supraviețuirii pe termen lung [103, 104]. Administrarea chimioterapiei adjuvante în CCR contribuie semnificativ la creșterea supraviețuirii globale și la prelungirea perioadei fără recidivă tumorală. Aceste beneficii sunt însă obținute cu prețul unor reacții adverse variabile, ce depind în mare măsură de schema terapeutică utilizată. Printre cele mai frecvente efecte secundare se numără greața, vărsăturile, modificările tranzitului intestinal (constipație sau diaree), alopecia, tulburările de natură sexuală, precum și toxicitatea cardiacă și pulmonară. De asemenea, pot surveni tulburări hematologice importante, cum ar fi neutropenia și trombocitopenia, care pot limita administrarea continuă a tratamentului și necesită monitorizare atentă [103, 105, 106].

1.6. Tipurile și rolul biomarkerilor în depistarea neoplaziilor primare de colon și cancerului colorectal

Biomarkerii reprezintă una dintre cele mai bune și eficiente metode pentru diagnosticarea precoce și monitorizarea CCR, deoarece speciile pot fi obținute ușor prin metode neinvazive cu riscuri și costuri minime [107]. Chiar dacă la momentul actual nu s-a reușit identificarea unui marker specific unic pentru screeningul CCR, s-a încercat divizarea biomarkerilor în 3 mari categorii [108].

Biomarkerii de diagnostic – pot fi definiți ca o caracteristică biologică ce detectează prezența unei maladii sau afecțiuni. Mai multe studii recente s-au concentrat pe identificarea unor biomarkeri moleculari cu valoare diagnostică în stadiile incipiente ale cancerului colorectal. Printre moleculele investigate se numără ACTBL2, DPEP1, OLFM4, kininogenul (KNG), proteina de transport Sec24C, ciclofilina A și anexina A. Aceste proteine au fost detectate cu o frecvență crescută în fazele timpurii ale carcinogenezei colorectale, sugerând potențialul lor de a fi utilizate ca biomarkeri pentru detecția precoce a bolii [109 - 111].

Într-un studiu publicat de Ivancic și colab. (2020) a fost identificat un panel compus din cinci proteine cu potențial diagnostic ridicat pentru cancerul colorectal. Acestea includ alfa-2-glicoproteina 1, receptorul pentru factorul de creștere epidermal (EGFR), lanțul greu 4 al inhibitorului inter-alfa-tripsină, hemopexina și superoxid dismutaza 3. Analiza proteomică a

demonstrat o specificitate de 89% și o sensibilitate care a depășit pragul de 70% în setul de validare, ceea ce subliniază utilitatea acestor biomarkeri în detectarea precoce a CCR [109, 112]. Într-o cercetare efectuată de Fan și colab. (2016), s-a observat o expresie crescută a genei MRC1 (*mannose receptor C-type 1*) și a proteinelor din familia S100 în țesuturile tumorale colorectale, sugerând implicarea acestora în procesele inflamatorii și imunologice care contribuie la progresia CCR [109, 113]. Prostaglandina E2, unul dintre mediatorii principali ai inflamației, este implicată activ în carcinogeneza colorectală, în special prin calea ciclooxygenazei-2. Metabolitul său principal, PGE-M, excretat în urină, a fost propus ca marker de activitate sistemică a acestei căi proinflamatorii. Studii recente au evidențiat faptul că valori crescute ale PGE-M urinar sunt asociate cu un risc semnificativ mai mare de apariție a CCR, sugerând utilitatea sa potențială în stratificarea riscului și monitorizarea pacienților cu risc crescut [109, 114].

Biomarkerii predictivi – au un rol esențial în oncologia de precizie, fiind utilizați pentru anticiparea răspunsului individual la tratamente specifice. În contextul CCR, extinderea opțiunilor terapeutice – inclusiv chimioterapia combinată, imunoterapia și terapiile țintite molecular – impune necesitatea identificării unor biomarkeri fiabili care să permită alegerea regimului terapeutic optim și monitorizarea eficientă a evoluției bolii. Acești biomarkeri contribuie nu doar la individualizarea tratamentului, ci și la evitarea toxicităților inutile în cazul unor terapii ineficiente [109, 115]. În tratamentul CCR, un aspect esențial pentru optimizarea eficienței terapeutice îl reprezintă elucidarea mecanismelor moleculare care stau la baza rezistenței la chimioterapie. Identificarea acestor mecanisme permite nu doar înțelegerea cauzelor eșecului terapeutic, ci și selecția pacienților care pot beneficia de tratamente personalizate, adaptate profilului lor molecular. Această abordare contribuie semnificativ la creșterea ratei de răspuns și la reducerea toxicităților asociate terapiilor ineficiente [109, 116].

Dovezi științifice solide arată că mutațiile genelor BRAF și KRAS pot servi drept biomarkeri predictivi esențiali în tratamentul pacienților cu CCR metastatic. În mod particular, prezența acestor mutații este asociată cu un răspuns terapeutic nefavorabil la agenții biologici care vizează receptorul pentru factorul de creștere epidermal (*anti-EGFR*), precum cetuximab sau panitumumab. Astfel, mutațiile KRAS și BRAF constituie factori predictivi negativi, iar identificarea lor este crucială în selecția pacienților eligibili pentru terapia anti-EGFR [109, 117, 118]. Guo și colab. (2017) au analizat profilul proteic asociat rezistenței la oxaliplatină în liniile celulare de CCR, identificând PCB1 (*Protein C Binding Protein 1*) ca un potențial biomarker implicat în acest proces. Rezultatele sugerează că expresia crescută a acestei proteine ar putea contribui la mecanismele moleculare care stau la baza toleranței celulare la tratamentul cu oxaliplatină, indicând valoarea sa predictivă pentru răspunsul terapeutic [109, 119]. Martin și colab. (2014) au investigat biomarkerii serici asociați cu răspunsul terapeutic la tratamentul cu

bevacizumab – un inhibitor al factorului de creștere endotelial vascular – în combinație cu chimioterapia la pacienții cu CCR metastatic. Studiul a identificat trei proteine circulante: angiotensinogenul (AGT), apolipoproteina E (APOE) și proteina de legare a vitaminei D (DBP), care au fost asociate cu o supraviețuire globală mai bună, sugerând potențialul lor ca biomarkeri predictivi pentru eficiența terapiei antiangiogenice [109, 120]. Katsila și colab. (2014) au evidențiat importanța expresiei receptorului pentru factorul de creștere epidermal fosforilat (pEGFR) ca posibil biomarker predictiv pentru evaluarea eficienței tratamentului cu cetuximab la pacienții cu CCR. Rezultatele studiului sugerează că nivelurile crescute ale pEGFR ar putea fi asociate cu un răspuns terapeutic favorabil, subliniind rolul acestui marker în personalizarea tratamentului anti-EGFR [121].

Imunoterapia a devenit un domeniu de cercetare prioritar în oncologia colorectală, în special pentru pacienții cu forme de boală caracterizate prin instabilitate microsatelitară înaltă (MSI-H). O înțelegere aprofundată a interacțiunii dintre sistemul imunitar și tumori MSI-H este esențială pentru rafinarea strategiilor terapeutice imunologice. În acest context, unele cercetări recente au evidențiat potențiali biomarkeri cu valoare prognostică înaltă, precum proteina de șoc termic HSP110 și beta2-microglobulina (β 2M), care pot contribui la o mai bună stratificare a pacienților în funcție de evoluția clinică a bolii [122]. Yang și colab. (2018) au analizat expresia diferențială a unor antigene asociate CCR, identificând un set de imunogene, printre care PSA1, LAP3, ANXA3 și MASPIN, care prezintă un profil proteomic specific. Studiul a evidențiat faptul că aceste proteine pot fi recunoscute de anticorpii endogeni ai pacienților, sugerând un răspuns imun umoral semnificativ și oferind noi perspective pentru identificarea biomarkerilor utili în imunoterapia personalizată a CCR [123].

Strategia terapeutică standard în cazul CCR local avansat constă în administrarea radiochimioterapiei preoperatorii, urmată de rezecție chirurgicală. Una dintre provocările actuale în acest context este capacitatea de a anticipa răspunsul terapeutic individual la tratamentul neoadjuvant. Studiul realizat de Chauvin și colab. (2018) a evidențiat că anumite proteine – printre care FASTKD2, ARID1B, IFIT1 și PIP4K2B – prezintă o expresie crescută în probele tumorale inițiale de la pacienții care au înregistrat un răspuns complet la radiochimioterapia neoadjuvantă. Aceste descoperiri sugerează potențialul acestor proteine ca biomarkeri predictivi pentru selecția pacienților eligibili pentru strategii terapeutice conservatoare [109, 124]. Într-un studiu care a inclus 220 de pacienți diagnosticați cu CCR și tratați cu chimioterapie adjuvantă, Jehan și colab. (2009) au identificat amplificarea genei PI3KCA drept un posibil marker prognostic asociat cu o rată mai bună de supraviețuire. De asemenea, acești autori subliniază potențialul PI3KCA ca marker predictiv pentru selecția pacienților care ar putea beneficia de strategii terapeutice

neoadjuvante personalizate, ceea ce oferă perspective promițătoare în individualizarea tratamentului oncologic în CCR [125].

Biomarkerii de prognostic – sunt definiți ca elemente moleculare sau biochimice care oferă informații relevante privind parcursul natural al bolii, indiferent de intervențiile terapeutice aplicate. În contextul CCR, cel mai frecvent utilizat marker prognostic în practica medicală curentă este antigenul carcinoembrionar (CEA). Valorile crescute ale CEA în perioada preoperatorie au fost corelate cu un prognostic nefavorabil, fiind asociate cu un risc mai mare de recidivă tumorală și o supraviețuire globală redusă [109, 126]. Deși inițial se considera că CEA prezintă specificitate pentru tumorile maligne ale tractului gastrointestinal, studiile ulterioare au demonstrat că acest marker poate fi detectat și în alte tipuri de neoplazii, precum cele mamare, pulmonare, ginecologice, tiroidiene, prostatice, testiculare și renale. Mai mult, niveluri crescute de CEA pot apărea și în contexte benigne, cum ar fi ciroza hepatică, polipii colonici, gastritele, pancreatitele, precum și la fumătorii cronici. Valorile considerate fiziologice se situează sub 5 ng/ml, însă la fumători și la pacienții cu afecțiuni digestive, concentrațiile pot ajunge până la 20 ng/ml. În ceea ce privește eficiența sa în screeningul CCR, aceasta este limitată, întrucât rata de detecție la persoanele asimptomatice este sub 4%, iar incidența rezultatelor fals-pozitive rămâne crescută. Cu toate acestea, monitorizarea valorilor CEA rămâne utilă în evaluarea răspunsului la tratamentul sistemic, în special la pacienții cu metastaze, unde aproximativ 85% prezintă nivele serice crescute. Scăderea concentrației markerului în urma tratamentului indică eficacitatea terapeutică. De asemenea, la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală curativă, valorile CEA crescute preoperator tind să se normalizeze în decurs de două până la 18 zile postoperator. O creștere secundară a nivelului acestui marker poate sugera apariția unei recidive tumorale [109, 127].

Lactat-dehidrogenaza (LDH) este o enzimă prezentă în majoritatea țesuturilor organismului, cu concentrații deosebit de ridicate în miocard și ficat. Nivelurile serice crescute ale acestei enzime sunt frecvent asociate cu diverse afecțiuni neoplazice, incluzând CCR, metastazele hepatice, limfoamele maligne și leucemiile acute. Totodată, valori crescute ale LDH pot apărea și în contexte non-oncologice, cum ar fi infarctul miocardic, hepatopatiile inflamatorii și consumul excesiv de alcool. Deși nespecific, nivelul seric de LDH poate fi util ca marker de prognostic în oncologie, reflectând adesea încărcătura tumorală și agresivitatea biologică a neoplasmului [128].

Antigenul carbohidrat CA-19.9 este o glicoproteină aparținând clasei lacto-N-fucopentozelor, exprimată predominant pe suprafața membranelor și în citoplasma celulelor tumorale, dar poate fi regăsită și la nivelul epitelului normal al tractului gastrointestinal. Deși este considerat un marker seric util în monitorizarea oncologică, sensibilitatea sa în detectarea recurenței CCR este mai scăzută decât cea a CEA (aproximativ 60% comparativ cu 73%). În

schimb, CA-19.9 prezintă o specificitate superioară, estimată la circa 88%, față de 61% pentru CEA, ceea ce îl face valoros în confirmarea recidivelor suspectate. Nivelul seric considerat fiziologic este sub 37 U/ml [109, 129].

Antigenul tumoral asociat glicoproteinei TAG-72 este exprimat în mod frecvent la pacienții cu CCR, fiind identificat în aproximativ 85% dintre cazuri. Exprimarea sa este asociată atât cu prezența tumorii primare, cât și cu diseminarea procesului malign în ganglionii limfatici regionali sau la distanță. Datorită acestui profil, TAG-72 este utilizat în evaluarea răspândirii bolii și, în anumite contexte, în monitorizarea eficienței terapeutice sau a recurenței [130]. Prezența metastazelor reprezintă cel mai important element cu valoare prognostică negativă în cazul pacienților diagnosticați cu CCR. Ficatul este localizarea cel mai frecvent afectată de diseminarea secundară a bolii, fiind implicat în aproximativ 20–35% dintre cazuri la momentul diagnosticului inițial și la peste 70% dintre pacienți pe parcursul evoluției neoplaziei [131]. Modificările genetice de tip KRAS sunt frecvent corelate cu un risc mai mare de recidivă tumorală după intervențiile chirurgicale cu intenție curativă, precum și cu o scădere a supraviețuirii la pacienții care au beneficiat de metastazectomie hepatică în contextul CCR metastatic. Într-o lucrare publicată în 2019, Kirana și colab. au investigat expresia unor proteine implicate în procesul de diseminare tumorală în CCR, identificând proteina 14-3-3 beta, LTBP3, JAG2 și HLAB ca fiind asociate cu avansarea neoplaziei, creșterea potențialului invaziv și apariția metastazelor [109, 132].

Proteinele din familia collagenului atrag un interes tot mai mare în cercetarea oncologică, fiind considerate potențiali biomarkeri implicați în procesul de metastazare a CCR. Date obținute dintr-un studiu experimental au evidențiat o exprimare crescută a 19 dintre cele 22 de lanțuri alfa ale collagenului, alături de o suprareglare semnificativă a collagenului de tip XII, sugerând rolul esențial al acestor structuri în remodelarea matricei extracelulare și în diseminarea tumorală [133]. Într-un studiu complex axat pe biomarkeri moleculari ai progresiei tumorale, Clarke și colab. (2017) au identificat mai mulți factori asociați semnificativ cu riscul de recidivă în CCR. Printre aceștia se numără tirozin kinaza LcK, formele fosforilate ale proteinelor PEA15, PRAS40 și S6, precum și proteina Rad51. Totodată, au fost remarcate nivele crescute ale collagenului de tip VI și ale enzimei inositol polifosfat-4-fosfatază, toate acestea sugerând implicații importante în dinamica invazivă și recidivantă a tumorii [134]. Într-o analiză centrată pe identificarea biomarkerilor asociați riscului de recidivă, Snoeren și colab. (2013) au observat că expresia inhibitorului proteazei serinice variază semnificativ la pacienții diagnosticați cu CCR în stadiul IV, în special în contextul recidivelor hepatice. Nivelurile diferențiate ale acestei molecule au fost corelate atât cu reapariția timpurie, cât și cu cea tardivă a bolii, în urma rezecției metastazelor hepatice, sugerând un potențial rol prognostic în evoluția postoperatorie [109, 135].

Studiile recente au arătat că prezența mutațiilor genetice de tip KRAS și BRAF, la pacienții diagnosticați cu CCR, se corelează cu o rată de supraviețuire semnificativ redusă, comparativ cu pacienții care prezintă alte tipuri de alterări genetice. În mod particular, mutațiile BRAF s-au dovedit a fi asociate cu un prognostic sever, fiind recunoscute ca markeri predictivi importanți pentru evoluția nefavorabilă a bolii în stadiile avansate, dar și pentru riscul crescut de recurență tumorală [109, 136]. Deși în ultimii ani au fost propuși numeroși biomarkeri cu valoare potențială prognostică, în practica clinică uzuală, CEA continuă să fie singurul marker proteic validat și utilizat constant pentru estimarea evoluției bolii. CCR, una dintre cele mai frecvente forme de malignitate la nivel global, rămâne o preocupare majoră nu doar pentru clinicieni, ci și pentru cercetători și pentru societate în ansamblu. Cu toate progresele remarcabile înregistrate în ceea ce privește metodele de diagnostic, înțelegerea procesului de carcinogeneză și dinamica naturală a acestei boli, precum și în eforturile de identificare precoce, realitatea clinică arată că un procent semnificativ de pacienți continuă să se prezinte în stadii avansate, când opțiunile terapeutice sunt limitate, iar prognosticul este sever. Extinderea cunoștințelor privind particularitățile clinice și histopatologice ale neoplasmelor colonice reprezintă nu doar un demers de interes științific, ci și o necesitate practică în contextul sănătății publice.

În paralel, elaborarea unor strategii eficiente orientate spre reducerea incidenței CCR ar putea avea un impact favorabil semnificativ: scăderea indicelui de morbiditate și mortalitate, reducerea timpului de spitalizare, limitarea utilizării terapiei medicamentoase postoperatorii, precum și diminuarea nevoii de tratamente adjuvante costisitoare.

Nici pe plan internațional, și nici pe plan național (cu excepția tezei de doctor în științe medicale a dlui Lucian Palii: „Aspecte de diagnostic și tratament al neoplaziei epiteliale a colonului și rectului” – 2005) [57], lipsesc datele statistice consolidate și analizele complexe care să contureze un tablou complet al pacientului cu neoformațiuni colonice primare, atât din punct de vedere clinic, cât și al conduitelor terapeutice aplicate. Majoritatea investigațiilor existente abordează doar anumite componente ale acestei patologii și sunt întemeiate pe studii efectuate pe loturi reduse de pacienți, de regulă tratați în cadrul unui singur centru. Aceste limitări subliniază necesitatea extinderii cercetărilor în acest domeniu, în vederea fundamentării unor strategii eficiente de diagnostic și tratament, aplicabile pe scară mai largă.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI METODELE DE INVESTIGARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării, definirea noțiunilor de referință și proiectarea eşantioanelor de studiu

Cercetarea actuală reprezintă un studiu clinic prospectiv, bazat pe analiza rezultatelor tratamentului subiecților cu neoformațiuni colonice și rectale, admiși în clinica Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, IMSP Institutul de Medicină Urgentă în perioada anilor 2018-2022. Pentru realizarea studiului, în baza acordului informat aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (avizele pozitive nr.52 din 16.03.2018 și nr.7 din 18.05.2022), au fost colectate și prelucrate datele subiecților, protocoalele operatorii, protocoalele de investigație endoscopică, buletinele histopatologice. Evaluarea complexă a subiecților a fost realizată în cadrul unei colaborări interdisciplinare, implicând examene clinice, investigații paraclinice, evaluări intraoperatorii și analize histopatologice, desfășurate în Departamentele de Chirurgie, Endoscopie, Medicină de Laborator și Anatomie Patologică. Au fost analizate următoarele criterii: vârsta, sexul, data stabilirii diagnosticului, sediul anatomic al tumorii, gradul neoplaziei, tipul intervenției chirurgicale, durata postoperatorie de spitalizare, examenul anatomopatologic macroscopic și microscopic al specimenelor tisulare colonice rezecate chirurgical sau prin biopsie. În vederea includerii în studiu, subiecții au fost informați referitor la scopul și obiectivele cercetării, modul voluntar de participare în studiu, cât și dreptul acestora de-a revoca acordul de participare, garanțiile privind confidențialitatea datelor personale, precum și posibilitatea diseminării rezultatelor științifice prin publicarea acestora în literatura de specialitate. Participarea a fost condiționată de semnarea unui formular de acord informat, redactat într-o formă accesibilă și adaptată limbii materne a fiecărui participant (modelul acordului informat în limba română este inclus în anexa 1).

Pentru evitarea interpretărilor și unificarea noțiunilor în cercetarea de față ne-am axat pe criterii exacte, care pot fi redate, analizate și reproduse. În acest scop am utilizat noțiunile publicate în literatura internațională de specialitate și ghidurile internaționale [46]:

„**Neoformațiune primară**” și „**neoplazie incipientă**” (NPC) – definite ca tumoră a colonului, care se limitează la nivelul mucoasei și submucoasei, fără prezența leziunilor metastatice secundare locale și la distanță (Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum, 1983) [4].

Tumora reprezintă o proliferare tisulară anormală, cu creștere excesivă și relativ autonomă față de țesuturile normale.

Pentru descrierea neoplaziilor au fost utilizate următoarele noțiuni:

Adenomul este tumora benignă a epitelului glandular și cilindro-cubic ce se caracterizează prin displazie epitelială. Macroscopic, adenoamele se dezvoltă ca formațiuni polipoase, rotunjite sau ovalare, unice sau multiple, pediculate (cu bază îngustă de implantare) sau sesile (cu bază largă de implantare) – **polipi adenomatoși**.

Adenomul vilos (polipul adenomatos vilos) reprezintă o tumoră vegetantă moale, alcătuită din numeroase arborizații subțiri, delicate, care sunt axe conjunctivo-vasculare tapetate de epiteliu înalt și asociat cu risc crescut de displazie de grad înalt și transformare malignă, dependent de dimensiune și gradul displaziei.

Polipii **hiperplazici** colonici sunt proliferări epiteliale des întâlnite și sunt rezultatul alterării maturării și turnover-ului epitelial, cu acumularea celulelor calciforme și serări criptice.

Adenocarcinoamele sunt tumorile maligne ale țesutului epitelial glandular (cu punct de plecare epiteliile glandulare și cilindro-cubice). Macroscopic, pe suprafața mucoaselor, acestea cresc vegetant-polipoid sau infiltrativ difuz în suprafață sau infiltrativ în profunzime. Microscopic, celulele maligne se dispun sub formă de pseudoglande sau tubi, de forme și mărimi variate, spre deosebire de structurile glandulare normale.

Totodată pentru caracterizarea morfologică și structurarea neoplaziilor s-au utilizat noțiunile de hiper-, meta- și displazie.

Hiperplazia reprezintă procesul adaptativ caracterizat prin creșterea numărului celulelor dintr-un țesut sau organ. Mecanismul celular și molecular implicat în răspunsul hiperplazic este în relație strânsă cu controlul proliferării celulare.

Metaplazia reprezintă un proces adaptativ prin care are loc transformarea unei celule diferențiate într-un alt tip de celulă, tot diferențiată. Metaplazia apare ca răspuns la acțiunea unor stimuli anormali – fizici, chimici, infecțioși, hormonal, care influențează genele de supresie celulară și procesul diferențierii celulelor și se instalează în urma proliferării celulelor-stem și a diferențierii acestora spre o altă linie celulară.

Displazia este o alterare celulară adaptativă patologică, care implică modificarea volumului, formei și organizării componentelor celulare ale unui țesut. Aceasta presupune variația mărimii și formei celulelor, creșterea volumului nucleelor care devin în același timp neregulați și hipercromi, bulversarea stratificării, disproporție între straturi, dediferențieri și depolarizări celulare, aranjament dezordonat al celulelor în grosimea epitelului. În funcție de severitatea acestor modificări, displazia poate fi **ușoară** (simplă), **moderată** și **severă** (gravă). Tendința actuală este de-a clasifica aceste displazii utilizând un sistem cu două grade: displazie de **grad scăzut** și displazie de **grad înalt** (*low grade and high grade dysplasia*) [30].

Cercetarea respectivă a fost structurată în două componente metodologice, bazată pe analiza rezultatelor depistării și tratamentului diferențiat la 255 de subiecți cu neoformațiuni colonice și

rectale (polipi + cancer). Studiul 1 (clinic): **observațional, descriptiv, transversal, selectiv** în care au fost incluși 255 de subiecți cu NPC, eșantionul reprezentativ fiind calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment „Stat Calc-Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95% de semnificație a rezultatelor, puterea statistică – de 80%, [180], prezența neoformațiunilor colonice în medie fiind de 27% [3], design efect (DEFF) = 4 (justificat prin schema de eșantionare, cluster în trepte). Valoarea calculată este de 216, cu ajustarea pentru non-răspuns 10%, eșantionul minim devenind 240 (216/0.90).

Studiul 2 (molecular): **pilot, observațional** (fără intervenție în managementul subiecților), **analitic, clinic controlat**, probele fiind prelevate la 166 de subiecți consecutivi (aviz pozitiv nr.52 din 16.03.2018 aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării) înrolați în cercetare: 89(53.6%) – polipi, 77(46.4%) – neoplasme, precum și 10 subiecți din lotul control fără patologie oncologică. Având în vedere faptul că o parte dintre probe nu au întrunit criteriile de calitate necesare pentru analiza moleculară, în etapa finală au fost eligibile doar 84 de probe sanguine și 12 perechi de biopsii tisulare (tumoră+mucoasă colonică neafectată). Această limitare metodologică impune încadrarea cercetării în categoria studiilor pilot, cu toate constrângerile aferente, principala fiind puterea statistică redusă a analizei, care trebuie luată în considerare la interpretarea rezultatelor și la formularea concluziilor.

Criterii de includere în lotul de cercetare:

1. Subiecții cu formațiuni polipoide ale colonului, examinați colonoscopic
2. Subiecții cu neoplasme colonice maligne primar depistate (exclusiv pentru obiectivul 5)
3. Persoane cu vârsta peste 18 ani
4. Subiecții care au semnat acordul informat de a fi incluși în studiu
5. Subiecții a căror stare mintală permite participarea în studiu.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

1. Subiecții spitalizați și operați în urgență neexaminați endoscopic
2. Subiecții cu neoplasme localizate în alte regiuni anatomice, aflați în antecedente cu intervenții chirurgicale pentru diverse tipuri de cancer
3. Subiecții cu cancer colorectal tratați anterior (chirurgical, chimioterapie și radioterapie)
4. Subiecții cu patologii imunologice
5. Subiecții care au refuzat includerea în studiu.

După confirmarea eligibilității, subiecții au fost pe deplin informați despre scopul studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor, aceștia semnând acordul informat de participare în cercetare. În vederea atingerii scopului și obținerii rezultatelor scontate am conceput următorul design al cercetării pentru lotul de bază (figura 1).

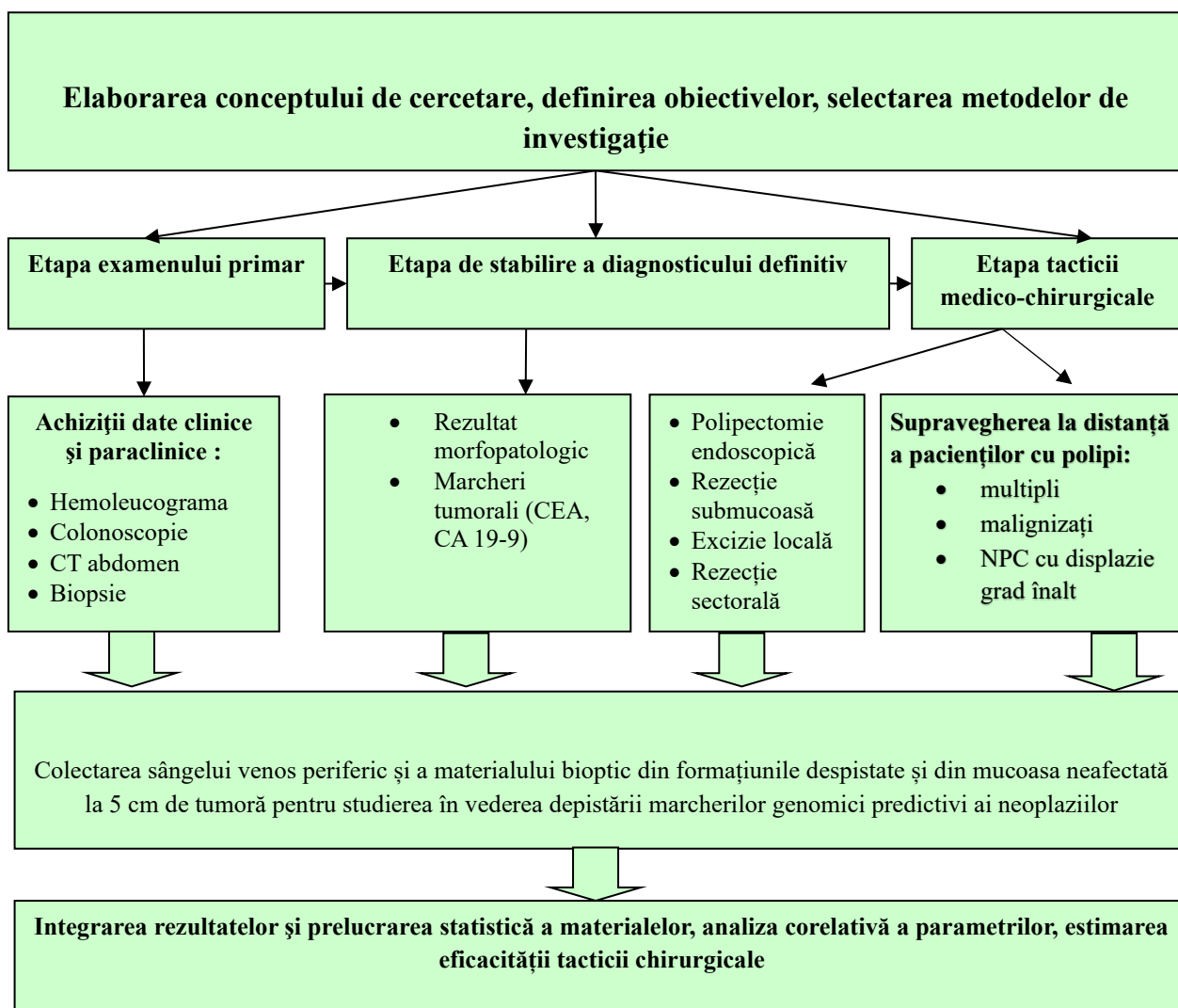


Figura 1. Design-ul cercetării pacienților din studiul observațional, descriptiv, transversal, selectiv

2.2. Caracteristica generală a materialului clinic

Studiul s-a axat pe analiza rezultatelor tratamentului a 255 subiecți cu neoformațiuni colonice și rectale, tratați în clinica Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, IMSP Institutul de Medicină Urgentă în perioada anilor 2018-2022. Vârsta medie a constituit 61.3 ± 11.8 ani. Bărbați au fost 146(57.3%, 95%CI: 51.1-63.1), iar femei – 109(42.7%, 95%CI: 36.9-48.9), raportul B:F=1.33:1. Distribuția pe sexe diferă semnificativ de o repartitie egală ($\chi^2=5.37$, $df=1$, $p=0.02$). Caracteristica demografică a lotului de subiecți ținând cont de gen și vârstă este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6. Analiza comparativă a lotului de studiu în funcție de gen și vârstă, abs(%)

Lot		Vârsta (ani)		Total
		Femei (n=109, 42.7%)	Bărbați (n=146, 57.3%)	
Neoplasme	Abs,%	40(15.7%)	37(14.5%)	77(30.2%)
	M $\pm$ SD	63.83 $\pm$ 12.81	61.46 $\pm$ 12.39	62.69 $\pm$ 12.67
	Mediana(IIQ)	66.5 (Q1=59–Q3=72, IIQ=13)	64 (Q1=55–Q3=70, IIQ=15)	64 (Q1=58–Q3= 71, IIQ=13)
	Min - Max	27 – 87	33 – 80	27 – 87
	95%CI:	11.2 – 20.2	10.2 – 19.0	24.8 – 36.1
Leziuni premaligne	Abs,%	69(27.1%)	109(42.7%)	178(69.8%)
	M $\pm$ SD	62.75 $\pm$ 12.77	59.72 $\pm$ 10.49	60.89 $\pm$ 11.52
	Mediana(IIQ)	63 (Q1=58–Q3=71, IIQ=13)	62 (Q1=52–Q3=66, IIQ=14)	63 (Q1=53.3–Q3=68.8, IIQ=15.5)
	Min - Max	22 – 86	31 – 82	22 – 86
	95%CI:	22.0 – 32.8	36.9 – 48.9	63.9 – 75.2
% raportate din lotul total (n=255); 95% CI pentru proporții calculate cu metoda Wilson				

Testul Mann–Whitney aplicat pentru compararea distribuției pe grupe de vârstă între femei și bărbați a arătat o diferență semnificativă statistic ($U=9395.0$, $p=0.010$). Astfel, vârsta subiecților variază diferit între sexe, cu o tendință de încadrare a femeilor în grupele de vârstă mai înaintate comparativ cu bărbații. Se observă predominarea subiecților de gen masculin între a 3-a și a 5-a decadă de vârstă, cu un număr cvasi-egal de bolnavi de ambele genuri în celelalte (până la vârsta de 30 ani și după 80 ani). În general, analiza vârstei ca criteriu epidemiologic denotă faptul, că rezultatele studiului sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate, ce reflectă precum că incidența CCR crește odată cu vârsta [19, 22]. Declinul progresiv al numărului de cazuri după decada a șasea, ar putea fi condiționată de durata medie de viață mai redusă în Republica Moldova, față de cea din țările unde au fost realizate studiile de referință. Considerând vârsta de pensionare de 63 de ani pentru bărbați și 60 ani și 6 luni – pentru femei, reiese faptul că 39% ($n=99$) dintre pacienți au fost în vârsta aptă de muncă.

Compararea distribuției cazurilor în funcție de mediul de proveniență a evidențiat o prevalență semnificativ mai mare în mediul urban (59.6%, 95%CI: 53.5-65.4) comparativ cu mediul rural (40.4%, 95%CI: 34.6-46.5). Diferența a fost statistic semnificativă ($\chi^2=9.42$, $df=1$, $p=0.002$). În grupul pacienților cu neoplasme, proporția subiecților proveniți din mediul urban a fost de 59.7% (95%CI: 48.5-70.0), comparativ cu 40.3% (95%CI: 30.0-51.5) în mediul rural. O distribuție similară a fost observată și în grupul pacienților cu leziuni premaligne, unde mediul

urban a predominat (106/178, 59.6%, 95%CI: 52.3-66.4) față de mediul rural (72/178, 40.4%, 95%CI: 33.6-47.7).

Prin metode imagistice, colonoscopie și intraoperator au fost identificați 255 de subiecți cu neoformațiuni colonice. Analizând datele acestor subiecți, 77(30.2%) au fost diagnosticați cu neoplasm malign al colonului sau rectului cu diverse tipuri histologice, iar 178(69.8%) subiecți fiind depistați cu leziuni precursore malignității.

Conform sediului leziunilor premaligne colonice subiecții s-au repartizat după cum urmează: polipi solitari în cec – 7(2.7%, 95%CI: 1.3-5.5), ascendent – 27(10.6%, 95%CI: 7.4-15), transvers – 17(6.7%, 95%CI: 4.2-10.4), descendent – 15(5.9%, 95%CI: 3.6-9.5), sigmoid – 54(21.2%, 95%CI: 16.6-26.6), joncțiunea recto-sigmoidiană – 3(1.2%, 95%CI: 0.4-3.4) și rect – 23(9.1%, 95%CI: 6.1-13.2) cazuri. De asemenea s-au depistat subiecți cu prezența polipilor multipli, sincroni: câte 2 polipi – 14(5.5%, 95%CI: 3.3-9.0) cazuri, câte 3 și mai mulți – 18(7.1%, 95%CI: 4.5-11) cazuri. Dintre subiecții incluși în studiu, la 77(29.1%) s-au depistat neoplasme colorectale. Localizarea acestora a fost: în cec – 10(3.8%, 95%CI: 2.1-6.9), ascendent – 14(5.3%, 95%CI: 3.2-8.6), transvers – 11(4.2%, 95%CI: 2.4-7.3), descendent – 5(1.9%, 95%CI: 0.8-4.4), sigmoid – 13(4.9%, 95%CI: 2.9-8.2), joncțiunea recto-sigmoidiană – 8(3.0%, 95%CI: 1.5-5.9) și rect – 16(6.0%, 95%CI: 3.8-9.6) cazuri. Caracteristica sediului neoformațiunilor colonice este prezentată desfășurat în anexa 3.

Analiza comparativă a distribuției topografice a leziunilor premaligne și a neoplasmelor colorectale a arătat diferențe semnificative statistic ($\chi^2=13.6$, $df=6$, $p=0.034$). Aceasta demonstrează că leziunile premaligne au o tendință de localizare predominantă în colonul stâng, în timp ce neoplasmele prezintă o repartitie mai uniformă în întreg colonul. Se observă că colonul stâng are cea mai mare proporție de leziuni premaligne (53.4%, 95%CI: 46-60.6), urmat de colonul drept (28.7%, 95%CI: 22.5-35.7).

Tipul de spitalizare în lotul de cercetare este reprezentat în tabelul 7.

Tabelul 7. Distribuția subiecților în funcție de modalitatea de spitalizare și tipul neoplaziilor

Tipul spitalizării	Urgent (abs)(%, 95% CI:)	Programat (abs)(%, 95% CI:)	Total (abs, %)	Test statistic	OR (95% CI:)
Leziuni premaligne	46(25.8%, 19.8-32.9)	132(74.2%, 67.1-80.2)	178(100%)	$\chi^2=32.7$ $df=1$ $p<0.0001$	5.03 (2.7-9.2)
Neoplasm	49(63.6%, 52.5-73.4)	28(36.4%, 26.6-47.5)	77(100%)		
Total	95(37.3%, 31.6-43.3)	160(62.7%, 56.7-68.4)	255(100%)		

Analiza relației dintre tipul spitalizării și diagnosticul histopatologic a evidențiat diferențe statistic semnificative. Spitalizarea în regim de urgență a fost necesară la 63.6% dintre pacienții cu neoplasme, comparativ cu 25.8% dintre cei cu leziuni premaligne. Diferența a fost confirmată prin

testul χ^2 Pearson ($\chi^2=32.7$, $df=1$, $p<0.0001$), iar probabilitatea de spitalizare urgentă a fost semnificativ mai mare în cazul neoplasmelor (OR=5, 95%CI: 2.7-9.2).

Patologie concomitentă a fost documentată în 191(74.9%, 95%CI: 69.2-79.8) cazuri. Mai frecvent s-a constatat patologia hepatică cronică – 63(24.7%, 95%CI: 19.8-30.3). În 10(3.9%, 95%CI: 2.1-7.1) cazuri s-au constatat patologii cardio-vasculare care necesitau medicație. În 14(5.5%, 95%CI: 3.3-9) cazuri au fost subiecți cu patologii respiratorii cronice, iar în 84(32.9%, 95%CI: 27.5-38.9) cazuri s-au constatat patologii gastrointestinale, hematologică, neurologică și obezitate. În 20(7.9%, 95%CI: 5.1-11.8) cazuri subiecții au prezentat diabet zaharat tip II. Pentru evaluarea patologiei asociate la subiecții selectați în studiu, au fost aplicate trei sisteme de scor: indicile Davies, scorul Charlson și versiunea ajustată în funcție de vârstă a acestuia, așa cum sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8. Indexul de comorbidități Charlson (CCI) [62]

Scor	Condiție medicală
1	Istoric de infarct miocardic acut (IMA) Insuficiență cardiacă congestivă Boală vasculară periferică Boală cerebro-vasculară: AVC fără sechele sau cu sechele moderate Demență Boală pulmonară cronică Boală de țesut conjunctiv Ulcer peptic Boală hepatică moderată (fără HPT, include hepatita cronică) Diabet fără leziuni de organ (retinopatie, nefropatie, neuropatie)
2	Hemiplegie Boală renală moderat-severă Diabet cu leziuni de organ Tumora fără metastaze (cu excepția cazurilor diagnosticate de peste 5 ani) Leucemie (acută sau cronică) Limfom
3	Boală hepatică moderat-severă
6	Tumora metastatică SIDA
	Pentru fiecare decadă de vârstă de peste 40 ani se adaugă un punct

Calculul scorului Davies s-a realizat în baza identificării următoarelor comorbidități: prezența unei afecțiuni neoplazice, boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică, colagenoze sistemice vasculare și alte patologii majore, fiecare criteriu fiind echivalat cu un punct. Pentru estimarea riscului global al pacientului în funcție de vârstă și comorbidități, s-a aplicat și scorul Charlson ajustat, care implică alocarea suplimentară a unui punct pentru fiecare decadă de viață începând cu intervalul de vârstă 40–49 de ani.

Analiza evoluției clinice a formațiunilor premaligne și maligne, particularitățile de tratament și a rezultatelor la distanță la respectivii pacienți va fi prezentată în cadrul capitolelor 3 și 4.

2.3. Metodele de investigare și analiză

Totalitatea metodelor de investigare a subiecților cu neoformațiuni colonice, de rând cu examenele clinice și probele biologice de laborator, au inclus videocolonosopia, rectosigmoidoscopia, TC, examenul morfologic/histopatologic și analiza statistică.

Testele sangvine generale au fost efectuate la toți subiecții incluși în cercetare (n=255), utilizând analizatoarele automate hematologice Cell Dyn Ruby (Abbot, Statele Unite ale Americii) în colaborare cu Laboratorul Diagnostic Clinic al IMU, pentru determinarea următorilor parametri: hemoleucograma, hemograma de urgență, grupa sangvină și Rh-factor, indicilor biochimici (proteina totală, bilirubina, enzimele hepatice de citoliză, ureea, creatinina), componentelor coagulogramei.

Marcherii tumorali serici (CEA, CA 19-9) au fost prelevați la 42(16.5%) dintre subiecții incluși în studiu. Dintre care 24(57.1%) subiecți au fost depistați cu polipi colonici cu displazie înaltă, iar 18(42.9%) subiecți cu neoplazie colonică. Nivelul serologic al markerilor a fost determinat în cadrul laboratoarelor diagnostice private: Invitro Diagnostics și Alpha Diagnostics. Probele de sânge venos au fost prelevate pe nemâncate. Ultimul consum alimentar a fost cu cel puțin 8 ore înainte de prelevarea probelor sangvine. După recoltare, s-a separat serul prin centrifugare. S-a utilizat metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

Pentru studierea corelației manifestărilor clinice, morfologice și endoscopice la subiecții examinați colonoscopic, s-au colectat și s-au studiat ulterior sângele periferic venos, piesele de biopsie a mucoasei colonului și a formațiunilor acestuia în vederea identificării unor markeri predictor ai cancerului colorectal.

Metoda de colectare și prelucrare a probelor pentru studiul molecular a markerilor genomici. În corespundere cu scopul studiului de a investiga marcherii genomici în țesutul canceros și sângele periferic, s-au colectat următoarele probe:

- 1) două tuburi de sânge integral periferic în eprubete Tempus™ pentru secvențierea ARN;
- 2) biotate din leziunea malignă și țesutul sănătos (neafectat) prezervate în soluția de RNA Later pentru secvențierea ARN;
- 3) un tub de sânge cu anticoagulantul EDTA pentru analiza schimburilor epigenetice în aminoacizii circulanți.

Sângele periferic pentru secvențierea ARN s-a colectat la 176(69.1%) subiecți înrolați, 3.5 ml de sânge fiind colectat în eprubete Tempus™ care conțin soluție de guanidin-tiosulfat – prezervantul ARN. În total s-au prelevat circa 7-10 ml (2 tuburi) de la fiecare subiect conform instrucțiunilor de la producător (agitarea soluției cu sânge și păstrarea la temperatura camerei timp de 2 ore după colectare). Pentru păstrarea îndelungată, sângele a fost plasat în frigider la -80°C

până la prelucrarea acestuia în seturi de 12-24 de eprubete. Prelucrarea primară a sângelui a constat în izolarea ARN-ului prin metoda standard propusă de producător cu setul de reagenți corespunzător. Sângele a fost transferat în eprubete de 50 ml, agitat la vortex timp de 30 secunde și centrifugat timp de 30 minute la temperatura 4°C pentru a precipita acizii nucleici. Precipitatul a fost resuspendat în soluție de liză și transferat pe o coloană care a capturat ARN-ul. După două spălări a coloanei ARN-ul a fost extras cu apă moleculară, iar cantitatea totală a fost evaluată cu spectrofotometrul Nanodrop.

Probele de țesut pentru secvențierea ARN s-au prelevat în cadrul colonoscopiei diagnostice la 176(69.1%) pacienți, materialul biptic (I probă – de la nivelul neoformațiunii colonice, II probă – țesut colonic normal la o distanță de 5 cm de la neoformațiunea colonică) a fost prelevat endoscopic și din piesa rezecțională postoperatorie, ulterior aplicat în tuburi Eppendorf 1.5 ml cu ARN stabilizator (RNA Later, Ambion USA). După colectare probele au fost păstrate în frigider la -80°C până la prelucrarea acestora. Prelucrarea materialului biptic a fost efectuată în SUA și a constat în izolarea și extracția ARN-ului prin metoda standard propusă de producător.

Metoda de extracție a ARN-ului din sângele periferic s-a efectuat în cadrul Laboratorului Național de Referință în Microbiologia Tuberculozei (conducător Dr.șt.med. Valeriu Crudu) în colaborare cu coordonatorul de proiect Alexandru Codreanu. A fost utilizat kit-ul special de reagenți conceput pentru izolarea ARN de puritate superioară: Tempus™ Spin RNA Isolation Kit (Invitrogen, SUA) după următorul protocol:

- a. înainte de începerea experimentului, tuburile Tempus™ cu sânge periferic au fost dezghețate controlat (conform kitului), evitând degradarea ARN, la temperatură și durată conform SOP;
- b. conținutul fiecărui tub a fost plasat în alte tuburi de 50 ml (de centrifugare) și dizolvat în soluție salină de fosfat (1X PBS) până la volumul total de 12.5 ml;
- c. fiecare tub a fost agitat timp de 30 secunde pe aparatul Vortex pentru a omogeniza soluția;
- d. tuburile de 50 ml au fost centrifugate la temperatura de 4°C timp de 30 minute pentru a precipita ARN-ul;
- e. soluția din tuburi a fost stoarsă și ARN-ul precipitat a fost resuspendat în soluție specială din kit (400 μl) și apoi transferat pe coloane de izolare (parte din kit);
- f. coloana de izolare a fost spălată de două ori cu soluție etanol 70% și uscată prin centrifugare timp de 30 secunde la viteza de 13.000 rotații pe minut (RPM) sau 13.000 x G în forța relativă de centrifugare (RCF) în centrifuga refrigerată la 4°C;
- g. probele de ARN au fost resuspendate în soluția apoasă lipsită de nucleaze ce pot distruge acizii nucleici;

h. cantitatea și calitatea ARN-ului total astfel izolat s-a analizat spectrofotometric la NanoDrop 8000 (ThermoFisher Scientific) pentru determinarea concentrației și purității acestuia (calitatea acceptabilă fiind rata de 2.0 ± 0.2 între spectrul absorbant de 260/280 nm);

i. ARN-ul total izolat a fost stocat în eubete Eppendorf și s-a depozitat la -80°C până a fi transportate în gheață uscată spre laboratorul de secvențiere din SUA.

Concentrația ARN extras s-a obținut în urma evaluării spectrofotometrice a probelor prin citirea probelor la 260 nm. După aflarea D.O. (difuziei optice) pentru probele analizate, concentrația ARN este calculată astfel: concentrația ARN ($\mu\text{g/mL}$) = (D.O.260 probei) x factorul de diluție x 40 μg ARN/ml; puritatea ARN s-a obținut în urma evaluării spectrofotometrice a probelor prin calcularea raportului între absorbanțele 260 nm/280 nm, 260 nm fiind lungimea de undă maximă de absorbție a acizilor nucleici, în timp ce 280 nm este lungimea de undă maximă de absorbție a proteinelor. Pentru ca proba să fie caracterizată de o puritate bună, valoarea raportului trebuie să fie cuprinsă între 1.8 și 2.2 pentru acizii nucleici. Valori mai mici ale raportului indică prezența contaminării cu proteine a ARN extras. Pentru calculul concentrației și purității probelor de ARN, 1 μl din fiecare probă de ARN a fost evaluată cu ajutorul spectrofotometrului NanoDrop (Thermo Fisher Scientific).

În cadrul laboratorului de secvențiere, integritatea ARN a fost evaluată cu ajutorul bioanalizorului BioAnalyzer 2100 (Agilent), utilizând kitul Agilent RNA 6000 Nano Assay (Agilent) (RIN acceptabil > 7.0) și RNA Screen Tape Station Analysis Software 5.1 (mărimea fragmentelor peste 200 nucleotizi DV200 > 25) [199] după următorul protocol:

a) s-a pregătit gelul de migrare conform indicațiilor furnizate în kit astfel: s-au amestecat 65 μl de gel cu 1 μl de colorant într-un tub eppendorf de 1.5 mL curat; amestecul obținut a fost vortexat și centrifugat timp de 10 minute/14.000 rpm;

b. gelul pentru migrare preparat anterior a fost distribuit în ARN nanocipul furnizat în kit prin încărcarea a 9 μl de gel în godeul marcat cu G; distribuirea uniformă a gelului la nivelul nanocipului s-a realizat prin presiune aplicată cu ajutorul unei seringi furnizate în kit, în vid;

c. după distribuirea uniformă a gelului la nivelul nanocipului, s-au încărcat 9 μl de gel/godeu în godeurile marcate cu G1 și G2;

d. probele de ARN supuse analizei au fost denaturate timp de două minute, la 70°C cu ajutorul unui termobloc și ținute pe gheață, alături de componenta *ladder* până în momentul încărcării pe cip;

e. la nivelul nanocipului s-au încărcat câte 5 μl de tampon de migrare atât în godeurile corespunzătoare probelor, cât și în godeul dedicat *ladder*-ului furnizat în kit;

f. după încărcarea tamponului de migrare, la nivelul celor godeurilor dedicate probelor s-au încărcat câte 1 µl probă; la nivelul godeului marcat cu L, dedicat încărcării *ladder-ului* s-a încărcat 1 µl de marker de masă moleculară furnizat în kit;

g. după încărcarea probelor, nanocipul a fost vortexat timp de 1 minut/2400 rpm și analizat cu ajutorul reagenților Eukaryotic RNA cu bioanalizorul Agilent 2100; datele obținute au fost analizate și prelucrate cu ajutorul softului de achiziție Agilent 2100 Expert Software și RNA Screen Tape Station Analysis Software 5.1;

Metoda de secvențiere a ARN-ului. Secvențierea setului inițial de probe a fost efectuată prin metoda directă RNAseq (DRS) (Ozsolak et al. 2009) procedura fiind descrisă în publicațiile lui McCaffrey et al., 2021) [182]. Această metodă permite secvențierea moleculelor de ARN în starea native a acestora, fără necesitatea de a le transforma în AND complementar (cDNA) sau fără a le amplifica prin reacția de polimerizare în lanț, astfel păstrând compoziția transcriptomică și valoarea biologică a procesului de transcriere. În afară de analiza nivelului de expresie a transcripturilor, DRS permite evaluarea schimbărilor epigenetice a moleculelor ARN pentru a estima funcționalitatea acestora. Procesul se bazează pe imobilizarea moleculelor de ARN poliadenilate, urmată de secvențiere prin sinteză folosind nucleotide speciale denumite *Virtual Terminators* (VT). Fiecare ciclu implică adăugarea unei nucleotide marcate fluorescent, înregistrarea semnalului optic, apoi clivarea blocajului pentru a permite încorporarea următoarei baze.

Fluxul de lucru constă în:

- 1) poliadenilarea a 100 ng ARN fragmentat (adăugarea enzimatică a codonului poli(A)+;
- 2) denaturarea termică și blocarea capătului 3' cu 3'-dATP pentru a preveni extensia nespecifică;
- 3) hibridizarea moleculelor poliadenilate pe celula flux (ARN cu poli (A)+, se atașează la ologo (dT) imobilizate pe celula flux;
- 4) blocarea poziției corecte cu VT, urmată de secvențiere prin sinteza și analiza cu secvențiatorul *Heliscope True Single Molecule Sequencer* (tSMS, SeqLL, SUA).

Platforma *HeliScope True Single Molecule Sequencer* (Helicos) se bazează pe secvențierea moleculelor individuale prin *sequencing-by-synthesis*, fără amplificare PCR și fără formarea de clustere, moleculele de ADN/ARN fiind imobilizate direct pe suprafața flow-cell-ului. Fiecare flow-cell conține 25 canale în care 24 de probe sunt procesate împreună cu un control tehnic. Alegerea acestei platforme în raport cu tehnologiile NGS convenționale este justificată de eliminarea *biasurilor* introduse de PCR și ligare, permițând o cuantificare mai fidelă a moleculelor inițiale, aspect relevant în special pentru analize de expresie genică și probe cu material biologic limitat. Abordarea „*true single molecule*” oferă astfel un avantaj metodologic în studiile orientate spre acuratețe cantitativă și reducerea artefactelor de bibliotecă [183].

Probele biologice prelevate au fost expediate pentru secvențiere gratis în afara țării, mai concret în SUA, la sediul companiei SeqLL, Massachusetts. Transportarea s-a efectuat de către firma „*Gamma Logistics*” (gammalogistics.md), specializată în transportul probelor biologice și care au oferit condiții în integritatea lanțului de temperatură ce este esențială pentru viabilitatea produsului. Secvențierea a fost inițiată pentru 176(69.1%) subiecți în Laboratorul de Genetică Medicală și Biologie Moleculară din cadrul Universității „George Washington” din SUA. După efectuarea secvențierii, materialul biologic și restul analizelor au fost stocate pentru evaluarea ulterioară de confirmare sau repetarea secvențierii probelor cu rezultate dubioase.

Datele obținute în urma secvențierii au fost comparate și analizate cu metode biostatistice pentru a stabili corelațiile variațiilor de transcripti cu simptomele clinice, datele de laborator și endoscopice. Cohorta de control a inclus subiecții la care s-a depistat altă maladie nemalignă a tractului digestiv. Loturile de comparație au fost constituite din subiecții cu diferite stadii de cancer colorectal, iar nivelul de expresie a transcriptilor între loturi au fost analizate pentru validare biostatistică. În urma analizei de calitate ($RIN > 7$ și $DV200 > 25$) au rămas eligibile doar 12(6.8%) perechi de probe obținute din biopsie și 84(47.7%) de probe de sânge Tempus. Această discrepanță s-a datorat următorilor factori precum limitările financiare, infrastructura insuficientă pentru procesarea optimă a probelor în Republica Moldova și accesul restrâns la echipamente de înaltă performanță. De asemenea, calitatea și integritatea probelor au fost influențate de lanțul logistic (transportarea cu gheață carbonică, durată îndelungată de transportare) și condițiile de stocare.

Alinierea transcriptilor. Transcriptii obținuți au fost aliniați la genomul de referință *GRCh38/hg38* pe baza a 63242 de transcripti conținând cromozomii 1-22 și X, Y, combinați de către Universitatea din California Santa Cruz (UCSC), din tabelele de gene *ncbiRefSeq*, *reGene*, *knownGene* (<https://hgdownload.soe.ucsc.edu/goldenPath/hg38/database/knownGene.txt.gz>; <https://hgdownload.soe.ucsc.edu/goldenPath/hg38/database/kgXref.txt.gz>). Setările parametrilor de pipeline *Differential Gene Expression* (DGE) specifici pentru selectarea transcriptilor în metoda tSMS: minLenght: 18 bp (lungimea minimă de 18 baze perechi); minScore: 4.3 (scorul de calitate care permite selectarea doar a transcriptilor cu aliniere exactă); chr1-22, X, Y (lista de cromozomi incluși în aliniere). Raportul de aliniere include numărul de transcripti originali (*raw*), filtrați, aliniați și valorile procentuale (*%filtered*, *%aligned*), lungimea medie, baze inserate (*ins*), șterse (*del*), substituite (*sub*), erorile și alți parametri tehnici la fiecare probă secvențiată. Fiecare aliniere a fost executată în dublicare tehnică (în 2 secvențieri separate) cu parametri asemănători. Diagrama generală de secvențiere, aliniere și raportare a transcriptilor prin metoda tSMS (Helicos, SeqLL) este prezentată în Anexa 5.

Analiza probelor secvențiate s-a efectuat cu ajutorul programului RStudio Version: 2024.12.1+563, procesul fiind coordonat de către dr.hab.șt.med. Oleg Arnaut.

Analiza transcripțiilor secvențiate a implicat mai multe etape esențiale, care pornesc de la datele brute și ajung până la interpretarea biologică a rezultatelor. Descriem etapele efectuate:

- pregătirea și verificarea datelor – s-au importat fișierele *FASTQ*, *BAM* în conturile de expresie;
- s-a efectuat controlul calității prin utilizarea pachetelor *FastQC*, *ShortRead*;
- s-au eliminat secvențele de calitate scăzută folosind *trimmomatic*;
- alinierea secvențelor – *FASTQ*-urile brute au fost alinate la genomul de referință;
- cuantificarea expresiei genice – s-a analizat cu *tximport* și *DESeq2*; normalizarea și analiza expresiei diferențiale – s-a utilizat *DESeq2*;
- normalizare (ex. log-transformation, variance-stabilization);
- s-au generat grafice de tip MA-plot pentru interpretare;
- anotarea și interpretarea biologică – maparea genelor la bazele de date (biomaRt, org.Hs.eg.db);
- analiza îmbogățirii funcționale (cluster Profiler, GO seq, pathview) pentru identificarea căilor metabolice afectate;
- vizualizarea și raportarea rezultatelor – crearea rapoartelor interactive (Shiny, RMarkdown), Volcano plots [184].

Colonoscopia reprezintă în continuare standardul în diagnosticarea atât a neoplaziilor, cât și a leziunilor premaligne colorectale, prin capacitatea de biopsiere a formațiunilor tumorale decelate și de excizare a polipilor depistați, astfel înlăturând riscul de transformare al acestora în neoplazii. Examenul endoscopic a fost efectuat cu sistemul Olympus Evis Exera III, de la care s-a utilizat pentru efectuarea procedurilor, colonoscopul HD, CF-HQ190L, în lumină albă și sistemul de cromoendoscopie virtuală NBI. Pentru a putea fi efectuată examinarea, aproape toți pacienții au necesitat o pregătire în prealabil a colonului, cu o soluție purgativă de polietilen glicol (Fortrans), administrat cu o zi înainte de explorare. Calitatea pregătirii intestinului a fost evaluată în conformitate cu scala Boston de pregătire a intestinului (BBPS) [61]. Această scală se bazează pe suma a trei scoruri individuale ale segmentului colonic (hemicolon drept, colon transvers și hemicolon stâng) pentru a indica gradul de vizibilitate a intestinului. Fiecare dintre cele trei segmente ale colonului primește un scor de la 0 la 3 după cum urmează (Scala prezentată detaliat în anexa 2).

Videocolonoscopia completă s-a efectuat la 239(93.7%) dintre subiecți, sub sedare profundă cu Propofol, administrat intravenos de către medicul anestezist, iar preprocedural s-a obținut acordul scris pentru procedură, respectiv sedare, după ce subiecților li s-a oferit informația și au semnat consimțământul informat cu detalii despre indicații, riscuri, complicații și

recomandări necesare pentru a fi respectate post-procedură, inclusiv permisiunea de a le fi accesate datele personale legate de starea de sănătate. Videocolonoscopiile au fost efectuate de către trei medici experimentați în endoscopie (peste 10 ani vechime de muncă > 500 proceduri pe an) (Dr.șt.med. Andrei Dolghii, Dr. Vasile Spătaru, Dr. Iurie Naforniță).

La 16(6.3%) dintre subiecții incluși în studiu a fost efectuată **sigmoidoscopia** – o metoda diagnostică folosită ca alternativă la colonoscopie. Indicațiile acestei proceduri s-au rezumat la timpul scurt de pregătire a colonului, pregătirea insuficientă a colonului (BBPS = 3), prezența comorbidităților ce nu au permis sedarea, formațiuni colonice localizate la nivelul colonului distal, ce nu permitea trecerea colonoscopului proximal de tumoră. Limita majoră a acestei metode este că nu explorează colonul proximal, iar biopsia poate fi efectuată doar dacă leziunea este accesibilă. Sigmoidoscopiile au fost efectuate de către aceiași trei medici ai secției de endoscopie. Din motive personale (teama față de procedurile endoscopice), 2(0.8%) subiecți incluși în follow-up au efectuat **CT colonoscopia** sau **colonoscopia virtuală** în cadrul instituției medicale private ScanExpert, cu tomograful helicoidal Somatom Emotion 16 (SIEMENS), rezultatele fiind descrise de medicul specialist în imagistică Dr. Dumitru Cravenco. Cu toate acestea, limitările importante în ceea ce privește biopsierea formațiunilor decelate și excizia polipilor nu o clasează pe un loc preferențial în detecția primară a neoplasmului colorectal, pacienții necesitând ulterior completarea cu colonoscopie.

În cercetarea de față o însemnătate mare s-a dat aprecierii examenului histologic al neoformațiunilor colonice, de aceea, un component important a fost alegerea metodelor de obținere a materialului biptic pentru examinare morfopatologică. În tabelul 9 sunt prezentate metodele de obținere a materialului pentru examenul histologic.

Tabelul 9. Metodele de prelevare al materialului biptic pentru examenul morfopatologic final al neoplasmului colorectal și a leziunilor premaligne colonice

Tipul formațiunii	Metode practicate (abs)(%, 95%CI:)					Total (abs,%)
	Biopsie	Excizie cu ansa <i>la rece</i>	Excizie cu ansa <i>la cald</i>	Disecție endoscopică de submucoasă	Operații	
Leziuni premaligne	-	132(74.2%, 67.3-80.1)	38(21.3%, 15.7-28.3)	5(2.8%, 1.2-6.4)	3(1.7%, 0.6-4.8)	178(69.8%)
Neoplasme	61(79.2%, 69-87)	-	-	-	16(20.8%, 13-31)	77(30.2%)
Total (abs) (% ,95%CI:)	61(23.9%, 19-29.5)	132(51.8%, 45.6-58)	38(14.9%, 11-19.7)	5(1.9%, 0.8-4.3)	19(7.5%, 4.9-11.4)	255(100%)

Conform datelor reprezentate în tabelul 9, analiza distribuției metodelor terapeutice a fost realizată prin raportarea fiecărei proceduri la totalul cazurilor din categoria respectivă, intervalele de încredere fiind calculate la nivel de 95% prin metoda Wilson. În lotul leziunilor premaligne, excizia endoscopică cu ansă *la rece* a reprezentat metoda

predominantă (74.2%, 95%CI: 67.3-80.1), în timp ce în lotul neoplasmelor a predominat biopsia (79.2%, 95%CI: 69-87).

Examenul histologic al preparatelor rezecate a fost efectuat în colaborare cu secția morfopatologie a IMSP IMU (șef secție – dr.șt.med. Ilie Țiple și dr. Lilian Bârzoii). Compartimentul respectiv a inclus: 1) aprecierea formei histologice; 2) gradului de invazie a tumorii în peretele intestinal; 3) examinarea nodulilor limfatici pentru determinarea prezenței metastazelor. Pentru analiza histologică, fragmentele tisulare au fost supuse fixării în formalină neutră 10%, conform protocoalelor standard. Ulterior, secțiunile obținute au fost procesate și colorate cu hematoxilină și eozină, metodă de colorație uzuală utilizată pentru evidențierea structurii histologice.

Tomografia computerizată s-a efectuat la 89(34.9%) subiecți cu tomograful helicoidal Somatom Emotion 16 (SIEMENS) în colaborare cu specialiștii Departamentului Imagistică (șef – dr.Diana Zagadailov). În 72% din investigațiile CT, s-a efectuat CT cu contrastare intravenoasă simplă, prin administrarea a 100 ml de contrast (Ultravist 370, Vizipaque 320).

Analiza statistică a rezultatelor obținute în cadrul studiului a fost înregistrată în tabele format Excel. Pentru analiza statistică reproductibilă au fost utilizate instrumentele *open source* (*Python Software Foundation*, versiunea 3.10), utilizând pachetele *NumPy*, *SciPy* și *Matplotlib*. Codul sursă utilizat poate fi prezentat la solicitare.

Pentru variabilele categoricale (dihotomice și ordinale) au fost calculate frecvențele absolute și relative, precum și intervalele de încredere de 95%, acestea din urmă fiind estimate prin metoda Wilson în cazul proporțiilor reduse. Reprezentarea grafică a datelor a fost realizată sub formă de diagrame cu bare (barplot). Testarea ipotezei de asociere între variabilele categoricale s-a efectuat utilizând testul χ^2 cu simulare Monte Carlo, cu 10000 de iterații/eșantioane, în vederea asigurării robusteții rezultatelor.

Mărimea efectului a fost evaluată prin calculul *odds ratio* (OR), împreună cu intervalele de încredere de 95%, pe baza tabelor de contingență 2×2. În situațiile în care au fost identificate celule cu frecvență nulă, estimarea OR a fost realizată prin aplicarea corecției Haldane–Anscombe, prin adăugarea valorii de 0.5 fiecărei celule.

Pentru variabilele numerice au fost calculate indicatorii descriptivi, respectiv media și abaterea standard, mediana și intervalul intercuartilic, precum și valorile minimă și maximă. Reprezentarea grafică a fost realizată prin diagrame de tip boxplot (cutie cu mustăți). Analiza comparativă a variabilelor numerice între grupuri a fost efectuată utilizând testul neparametric Mann–Whitney U.

Analiza probelor secvențiate de ARN a fost realizată cu ajutorul programului RStudio (Version:2024.12.1+563), disponibil la <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>, utilizând pachetele *DESeq2* pentru analiza diferențială de expresie genică, *edgeR* și *limma* pentru validarea rezultatelor statistice, *ggplot2* și *EnhancedVolcano* pentru reprezentări grafice (volcano plot, MA-plot), precum și *heatmap* pentru generarea hărților de căldură și analiza clusteringului ierarhic. Pentru toate testele statistice efectuate, pragul de semnificație statistică (eroare de tip I) a fost stabilit la valoarea $p < 0.05$. În cazul analizelor de secvențiere, datele au fost supuse corecțiilor pentru testări multiple, în vederea reducerii riscului de obținere a rezultatelor fals pozitive.

3. CORELAȚII CLINICO-ENDOSCOPICE ALE NEOFORMAȚIUNILOR COLONICE

3.1. Caracteristica socio-demografică a pacienților cu neoplasmi colonici

Cei 255 de pacienți incluși în cercetare au fost analizați detaliat în funcție de gen, astfel 146 dintre pacienți au fost de gen masculin, comparativ cu 109 de gen feminin. Distribuția pe gen a diferit semnificativ de o distribuție egală ($\chi^2=5.38$, $df=1$, $p=0.020$), evidențiind o predominanță a pacienților de sex masculin. Distribuția pe sexe în lotul cu neoplasm colorectal a fost: 37/77(48.1%) bărbați și 40/77(51.9%) femei, cu un raport B:F de 0.93:1. În cazul pacienților cu leziuni premaligne colonice au fost raportate 69/178(38.8%) cazuri la persoanele de sex feminin și 109/178(61.2%) cazuri la persoanele de sex masculin, cu un raport B:F de 1.6:1. (tabelul 10).

Tabelul 10. Distribuția pe gen a pacienților din eșantionul de studiu

Gen	Neoplasme colorectale (abs)(%, 95%CI:)	Leziuni premaligne colonice (abs)(%, 95%CI:)	Test statistic	OR (95%CI:)
Femei	40(36.7%, 28.2-46.1)	69(63.3%, 53.9-71.8)	$\chi^2=3.86$ $df=1$ $p=0.049$	1.71 (1.00-2.93)
Bărbați	37(25.3%, 18.9-32.9)	109(74.7%, 67.1-81.1)		
Total	77(30.2%, 24.8-36.1)	178(69.8%, 63.9-75.2)		

Analiza asocierii între diagnostic și gen prin testul χ^2 Pearson a evidențiat un rezultat statistic semnificativ ($\chi^2=3.86$, $df=1$, $p=0.049$), ipoteza nulă de lipsă a asocierii între parametrii menționați fiind respinsă. A fost înregistrată o proporție mai mare de neoplasme colorectale în rândul femeilor (36.7%, 95%CI: 28.2-46.1) comparativ cu bărbații (25.3%, 95%CI: 18.9-32.9), raportul șanselor estimat a constituit OR=1.71 cu 95%CI: 1.00-2.93. Aceste rezultate indică particularități probabile în profilul patologic colorectal în funcție de gen, semnificația practică fiind incertă din considerente că limita de jos al intervalului de încredere este egală cu 1, precum și intervalul de încredere larg. Așadar, concluziile trebuie interpretate cu prudență, fiind necesare analize suplimentare ajustate pentru factori de confuzie (vârstă, comorbidități, tipul prezentării clinice) pentru a confirma/infirma independența acestei asocieri.

Aceste diferențe semnificative cu incertitudine practică în rata neoplasmelor colonice în funcție de gen sunt dificil interpretabile, datorându-se probabil implicării hormonilor feminini endogeni și exogeni, expunerii la factorii de risc, precum și o mai bună conștientizare în rândul femeilor a beneficiului metodelor de screening [137, 138]. Numeroase studii au demonstrat efectul benefic al contraceptivelor orale și al tratamentelor hormonale în prevenția CCR la femei [139]. Slattery și coaut. (2017) a demonstrat că pacientele ce au urmat tratament hormonal au un risc de aproximativ 40% mai scăzut de deces prin CCR decât pacientele ce nu au utilizat tratamente hormonale [140]. De asemenea, Mandelson și coaut. (2010) a raportat o reducere a mortalității CCR asociată consumului de tratamente hormonale, deși datele sale au fost înregistrate

predominant la nivelul colonului distal [141]. În contrast cu acestea, studiul efectuat de Polly A. Newcomb (2008) nu a demonstrat o asociere între CCR și utilizarea tratamentelor hormonale, înregistrându-se chiar o ușoară creștere a riscului de mortalitate la pacientele tratate hormonal și diagnosticate cu neoplasm al colonului proximal [142]. O altă explicație posibilă a fost vârsta mai înaintată a femeilor incluse în cercetare (analiza efectuată în cursul lucrării actuale).

În ceea ce privește repartitia cazurilor pe mediul de proveniență, s-a înregistrat o rată mai mare la pacienții din mediul urban comparativ cu cel rural, cu un procent de 59.6% (n=152, 95%CI: 53.5-65.4) dintre pacienți provenind din mediul urban, comparativ cu 40.4% (n=103, 95%CI: 34.6-46.5) din mediul rural. Acest raport a fost descris atât în lotul pacienților cu CCR, cât și în cel cu leziuni premaligne, cu un procent de 59.7% (n=46/77, 95%CI: 48.6-70.0) dintre pacienții cu CCR și 59.6% (n=106/178, 95%CI: 52.1-66.5) dintre pacienții cu leziuni premaligne care provin din mediul urban comparativ cu 40.3% (n=31/77, 95%CI: 30.0-51.4), respectiv 40.4% (n=72/178, 95%CI: 33.5-47.9), care provin din mediul rural (figura 2).

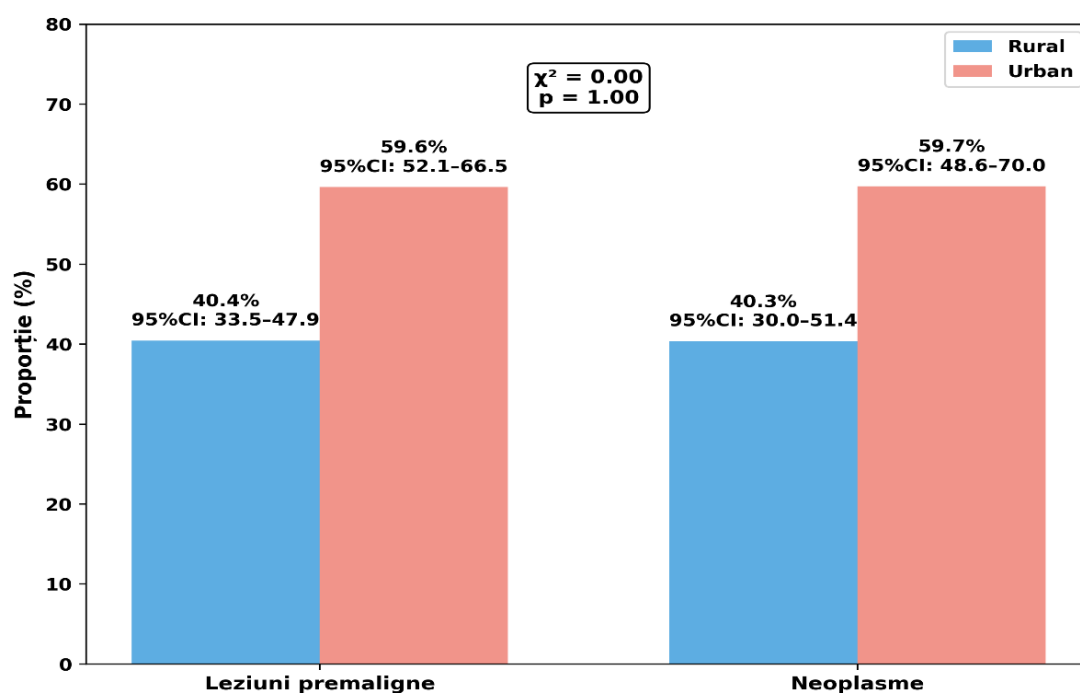


Figura 2. Distribuția lotului de studiu în funcție de mediul de proveniență și tipul neoplasmului, (%)

Analiza comparativă a distribuției leziunilor colorectale în funcție de mediul de proveniență a evidențiat rezultate similare între cele două grupuri. Testul χ^2 a indicat o valoare de 0 (df=1, p=1.00), astfel nu s-au evidențiat diferențe statistice semnificative. Șansele de a fi diagnosticat cu neoplasm colorectal sunt practic egale între pacienții din mediul urban și cei din mediul rural (OR=1.01, 95%CI: 0.58-1.74). Intervalul de încredere cuprinde valoarea 1, ceea ce

confirmă absența unei asocieri statistice semnificative. Aceste date sugerează că mediul de trai nu este asociat cu diferențierea tipului de leziune. Astfel, în cadrul acestui eșantion, proveniența geografică nu a reprezentat un factor de risc determinant pentru patologia colonului.

Rezultatele indică faptul că diferențele privind adresabilitatea către serviciile medicale, comportamentele de sănătate sau alți factori socio-demografici nu au generat dezechilibre semnificative în distribuția patologiei colorectale între cele două medii de reședință. Acest rezultat poate fi explicat în contextul faptului că IMSP IMU acordă asistență medicală preponderent populației urbane, aceasta beneficiind de o accesibilitate crescută la investigații medicale și servicii diagnostice. Un studiu asemănător a fost condus de Wen (2018), care a comparat rata incidenței CCR în populația urbană și rurală din anumite zone din China, concluzionând că aceasta crește paralel cu dezvoltarea socio-economică și urbanizarea, înregistrându-se rate semnificativ mai mari atât la bărbații, cât și la femeile ce provin din mediul urban [143]. Un alt studiu publicat în 2014, efectuat în Irlanda, de asemenea a concluzionat că rata incidenței a 11 cele mai comune tipuri de cancer a fost net superioară în mediul urban, comparativ cu cel rural, incluzând CCR [144]. Acest lucru se poate datora prezenței într-un procent mult mai mare al obezității, în special în cazul populației din mediul urban la nivel mondial, care este predispusă la sedentarism, prin tehnologizarea activităților simple zilnice, dar și prin consumul de alimente procesate cu conținut caloric mare, dar valoare nutrițională redusă, ce aduce un aport crescut de grăsimi și scăzut în fibre alimentare [145]. Stilul de viață caracteristic mediului urban contrastează cu rutina din mediul rural, unde activitatea fizică zilnică și consumul de alimente proaspete, în special legume și fructe cultivate local, contribuie la un aport corespunzător de fibre alimentare. Totodată, în mediul urban se constată o accesibilitate mai mare a investigațiilor medicale.

Distribuția vârstei pacienților în funcție de gen este prezentată în figura 3.

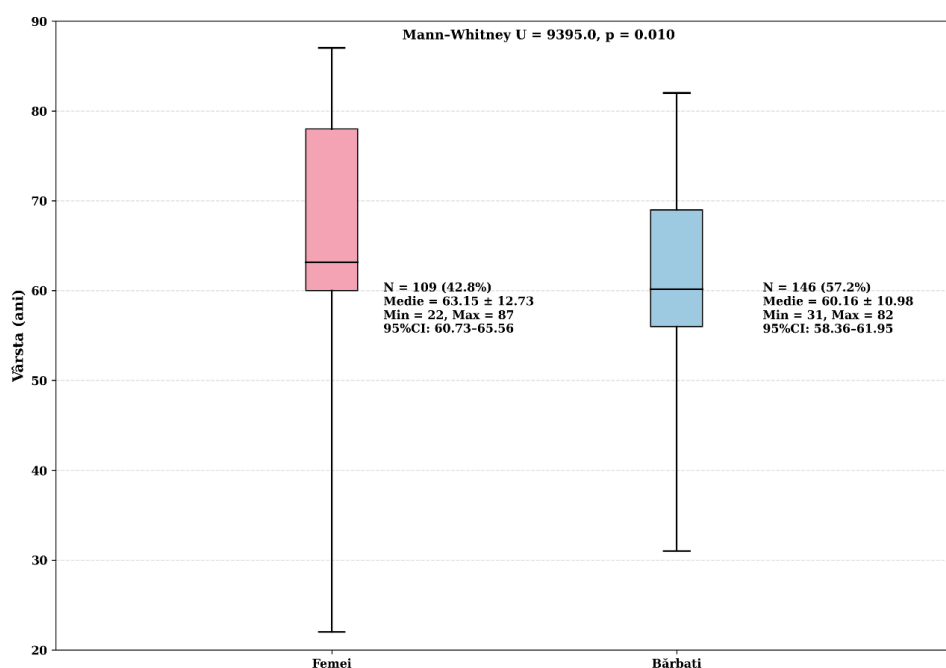


Figura 3. Analiza comparativă a lotului de studiu după gen și vârstă

Analiza distribuției vârstei în funcție de gen a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri (Mann–Whitney $U=9395.0$, $p=0.010$). La femei, vârsta medie a fost de 63.2 ± 12.7 ani (95%CI: 60.7-65.6), cu valori extreme cuprinse între 22 și 87 ani. La bărbați, vârsta medie a constituit 60.2 ± 11 ani (95%CI: 58.4-62), cu limite între 31 și 82 ani. Rezultatele obținute indică faptul că femeile din cohorta analizată prezintă o vârstă medie mai înaintată comparativ cu bărbații. Având în vedere că incidența neoplasmelor colonice crește progresiv odată cu vârsta, chiar și o diferență relativ modestă de ordinul a câtorva ani poate contribui la o prevalență mai mare a acestor leziuni în subgrupul feminin.

În ceea ce privește datele statistice referitoare la vârsta de debut a bolii, s-a observat că peste 90% din CCR apar la persoane cu vârsta peste 50 ani, vârsta medie la diagnostic fiind de 70 ani în cazul țărilor dezvoltate [146]. Deși a fost raportată o rată a incidenței persoanelor sub 40 ani de aproximativ 50 de ori mai mică comparativ cu rata incidenței persoanelor cu vârste cuprinse între 60 și 79 ani, tinerii se confruntă cu o creștere a numărului de cazuri noi diagnosticate [147]. Creșterea incidenței CCR la persoanele tinere a fost raportată atât la nivelul țărilor europene, cât și în Statele Unite. Grupa de vârstă unde se înregistrează cele mai multe cazuri noi de CCR la persoanele tinere este 20-29 ani, pe când persoanele cuprinse între 40-49 ani au rata cea mai diminuată a incidenței. Acest fapt se datorează implicării istoricului familial de CCR, ce prezintă un factor de risc important în dezvoltarea neoplaziilor colo-rectale la persoanele tinere [148].

La ora actuală, CCR reprezintă unul dintre cele 10 localizări mai frecvente de tumori maligne în populația din SUA, cu vârste cuprinse între 20 și 49 ani, raportându-se la nivel mondial

o creștere a incidenței de aproximativ 2% pe an la persoanele sub 55 ani în ultimul deceniu [149]. În cadrul prezentei cercetări s-a constatat o predominanță a pacienților vârstnici, în concordanță cu datele raportate în literatura de specialitate, 62.0% (n=158) dintre pacienți având vârsta peste 60 de ani, comparativ cu 38.0% (n=97) pacienți cu vârsta de până la 60 de ani. Această distribuție poate fi explicată prin faptul că riscul de apariție a leziunilor neoplazice și premaligne ale colonului crește progresiv odată cu înaintarea în vârstă, ca rezultat al expunerii cumulative la factori de risc, al proceselor de îmbătrânire celulară și al acumulării modificărilor genetice și epigenetice.

3.2. Profilul clinic al pacienților cu neoformațiuni primare colorectale

Simptomatologia NPC nu are o specificitate, motiv pentru care investigațiile imagistice și de laborator efectuate în acest studiu au avut o importanță majoră în procesul de diagnosticare. Examinarea clinică însă, a constituit etapa de diagnostic inițială și decisivă. Majoritatea pacienților cu NPC sau CCR au avut în antecedente consulturi medicale care nu presupuneau posibilitatea existenței unor leziuni premaligne sau maligne colonice, fără să se indice careva examinări paraclinice în acest sens. Manifestările clinice ale NPC s-au aflat în raport direct cu tipul morfopatologic, numărul, localizarea neoformațiunilor, de asocierea patologiilor concomitente, iar diagnosticul și tactica medico-chirurgicală au fost întreprinse în funcție de aceste caracteristici.

În cercetarea de față au fost studiate semnele clinice subiective și obiective, indicii examenului de laborator și rezultatele investigațiilor imagistice, endoscopice la pacienții studiați cu diferite forme evolutive, grad de activitate și extindere a NPC. Simptomatologia prezentă la debutul bolii a fost asociată, în diverse studii, cu prognosticul bolii, stadializarea inițială fiind principalul factor predictiv al evoluției patologiei. Studii anterioare au demonstrat legătura dintre prezența rectoragiilor și un stadiu TNM incipient, în contrast cu apariția la debut a durerilor abdominale sau a modificărilor de tranzit intestinal, predominant alternanța diaree/constipație, care au fost asociate cu un stadiu TNM avansat la diagnostic, conferind un prognostic rezervat [150, 151]. Alt studiu efectuat de către Stapley (2006) a confirmat relația dintre sângerare și un stadiu TNM incipient, astfel conferind un prognostic mai favorabil prin reducerea ratei mortalității. De asemenea, același studiu a demonstrat o evoluție mai lentă a bolii, precum și o mortalitate mai scăzută în cazul prezenței la debut a sindromului anemic ușor cu valori ale hemoglobinei cuprinse între 100 g/l și 129 g/l [152]. În studiul condus de Offir Ben-Ishay (2013), a fost depistată asocierea între un stadiu avansat al bolii la diagnosticare și prezența durerilor abdominale, cât și a modificărilor accentuate ale tranzitului intestinal, în aceeași categorie încadrându-se și scăderea ponderală. Deși, rectoragiile au fost anterior asociate cu stadiul incipient al maladiei, studiul lui Offir Ben-Ishay (2013) nu a confirmat aceste date [153].

Tipul prezentării și spitalizării pacienților cu NPC în cercetarea actuală a fost asociat cu mai mulți factori potențiali, inclusiv: prezența simptomatologiei specifice și prezența complicațiilor – hemoragie, sindrom ocluziv/subocluziv, dureri abdominale și perforații cu prezența sindromului peritoneal. Caracteristica tipului de spitalizare, în lotul studiat de pacienți, ținând cont de tipul neoplașmilor colonice este prezentată în figura 4.

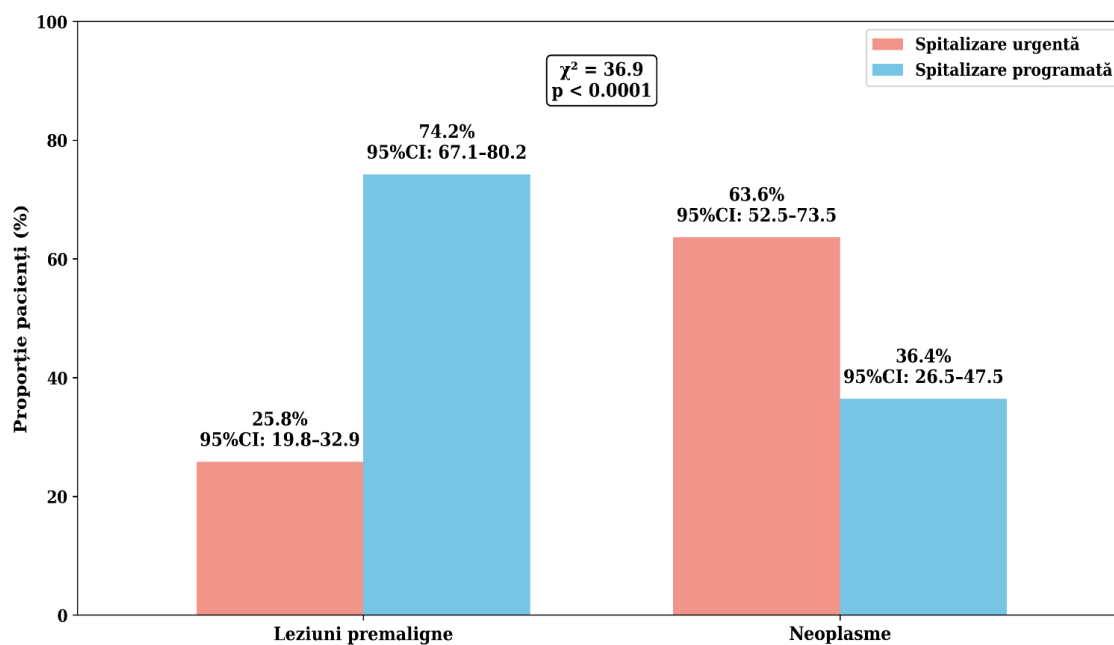


Figura 4. Repartizarea subiecților în funcție de tipul spitalizării, abs(%)

Conform datelor prezentate în figura 4, tipul spitalizării a corelat în mare măsură cu severitatea simptomelor și riscurilor asociate afecțiunilor respective. La pacienții cu leziuni premaligne, spitalizarea programată a predominat, fiind necesară în 74.2% cazuri (132/178, 95%CI: 67.1-80.2), comparativ cu spitalizarea urgentă în 25.8% cazuri (46/178, 95%CI: 19.8-32.9). În schimb, la pacienții cu neoplasme colorectale, spitalizarea urgentă a fost mai frecventă, fiind raportată în 63.6% cazuri (49/77, 95%CI: 52.5-73.5), față de 36.4% spitalizări programate (28/77, 95%CI: 26.5-47.5). Asocierea dintre tipul spitalizării și afecțiunile colonice a fost statistic semnificativă ($\chi^2=36.9$, $p<0.0001$). Este probabil ca neoplasmul colonic să fie mai frecvent asociat cu manifestări clinice acute. Aceste manifestări clinice cresc adresabilitatea pacienților către serviciile medicale și conduc la efectuarea investigațiilor endoscopice și imagistice în regim de urgență sau prioritar, favorizând astfel depistarea neoplasmelor într-un stadiu clinic activ.

Simptomatologia care a determinat prezentarea pacienților în regim de urgență este ilustrată în figura 5, evidențiind tabloul clinic dominant asociat neoplașmilor colonice. Prezența acestor simptome a impus evaluarea medicală promptă și instituirea rapidă a conduitei diagnostic-terapeutice adecvate.

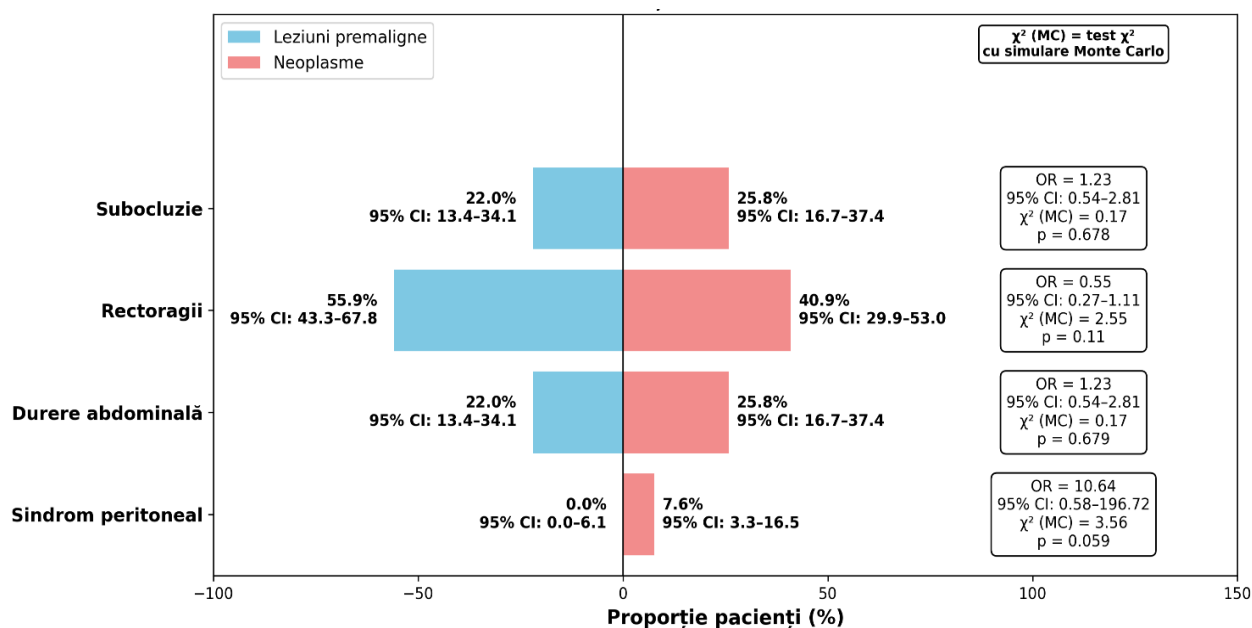


Figura 5. Repartizarea subiecților în funcție de simptomele la spitalizarea urgentă, (%)

Conform datelor expuse în figura 5, rectoragia a fost simptomul predominant în valori absolute pentru ambele loturi, fiind raportată la 55.9% dintre pacienții cu leziuni premaligne (33/59, 95%CI: 43.3-67.8) și la 40.9% dintre pacienții cu neoplasme (27/66, 95%CI: 29.9-53.0). Ratele de înregistrare a subocluziei și a durerii abdominale au prezentat frecvențe comparabile între cele două grupuri, fiecare fiind identificate la 22.0% dintre pacienții cu leziuni premaligne (13/59, 95%CI: 13.4-34.1) și la 25.8% dintre pacienții cu neoplasme (17/66, 95%CI: 16.7-37.4). Sindromul peritoneal a fost absent în grupul pacienților cu leziuni premaligne (0/59), fiind însă prezent la 7.6% dintre pacienții cu neoplasme (5/66, 95%CI: 3.3-16.5). În plus, raportul șanselor, având valoarea de 10.64, ce acoperă 1 (95%CI: 0.58-196.7).

Cercetarea de față a comparat simptomatologia prezentă la debut la pacienții diagnosticați cu CCR și la cei diagnosticați cu leziuni premaligne, realizându-se o corelație între simptomele predominante și tipul leziunii primare. Caracteristica simptomatologiei în lotul de pacienți ținând cont de tipul neoformațiilor colonice este prezentată în figura 6.

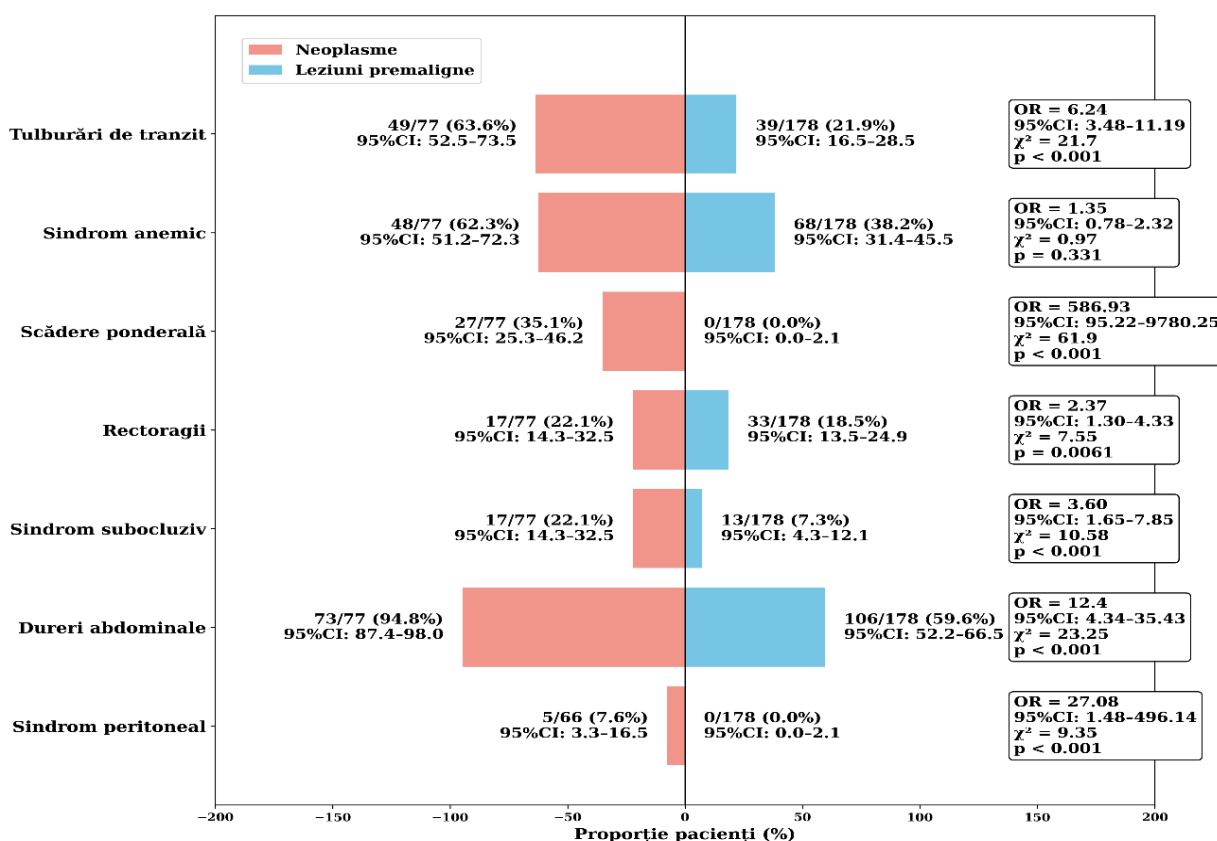


Figura 6. Repartizarea subiecților în funcție de simptomatologie la spitalizare, abs(%)

Figura 6 compară profilul simptomatic la prezentare al pacienților cu leziuni premaligne colonice și neoplasme colorectale, utilizând un grafic de tip *mirror*, cu raportarea proporțiilor (%) și a intervalelor de încredere de 95% (95%CI, metoda Wilson), respectiv a raportului de șanse (OR) cu 95%CI și valoarea p (χ^2 cu simulare Monte Carlo).

Sindromul peritoneal a fost absent în leziunile premaligne (0/178, 0,0%, 95%CI: 0.0-2.1), dar prezent în neoplasme (5/77, 6.5%, 95%CI: 2.8-14.3), cu asociere semnificativă (OR= 27.08, 95%CI: 1.48-496.14, $\chi^2=9.35$, df=1, $p=0.0023$). Durerile abdominale au predominat în neoplasme (73/77, 94.8%, 95%CI: 87.4-98.0) comparativ cu leziunile premaligne (106/178, 59.6%, 95%CI: 52.2-66.5), fiind asociate cu patologia malignă (OR=12.4, 95%CI: 4.3-35.4, $\chi^2=23.25$, df=1, $p<0.001$). Sindromul subocluziv (22.1% vs 7.3%, OR=3.60, 95%CI: 1.6-7.8, $\chi^2=10.58$, df=1, $p=0.0014$) și rectoragia (35.1% vs 18.5%, OR=2.37, 95%CI: 1.3-4.3, $\chi^2=7.55$, df=1, $p=0.0061$) au fost, de asemenea, semnificativ mai frecvente în neoplasme.

Scăderea ponderală a fost exclusiv prezentă în grupul neoplasmelor (48/77, 62.3%, 95%CI: 51.2-72.3), absentă în leziunile premaligne, cu OR foarte crescut (OR=586.93, 95%CI: 35.2-9780.2, $\chi^2=61.9$, df=1, $p<0.001$). Tulburările de tranzit au fost mai frecvente în grupul celor cu neoplasme (63.6% vs 21.9%, OR=6.24, 95%CI: 3.5-11.2, $\chi^2=21.7$, df=1, $p<0.001$).

Tipul de patologie (neoplasme sau polipi) nu a fost asociat cu sindromul anemic ratele fiind 45.5% vs 38.2% (OR=1.35, 95%CI: 0.8-2.3, $\chi^2=0.97$, df=1, p=0.3307). Aceste date evidențiază un profil clinic semnificativ mai sever în neoplasmele colorectale, caracterizat prin frecvențe crescute ale simptomelor obstructive, dureroase și sistemice, în timp ce sindromul anemic prezintă o distribuție comparabilă între cele două loturi.

Încercând corelarea simptomatologiei cu localizarea anatomică a neoplasmului colorectal s-au evidențiat profiluri clinice distincte. La pacienții cu neoplasm rectal, modificările de tranzit intestinal au constituit simptomul predominant (n=12, 15,6%, 95%CI: 9.2-25.2), urmate de rectoragii (n=14, 18.2%, 95%CI: 11.3-28.1), sindrom anemic (n=13, 16.9%, 95%CI: 10.2-26.6) și scădere ponderală (n=7, 9.1%, 95%CI: 4.5-17.4). În neoplasmele de colon stâng, debutul clinic a fost dominat de scăderea ponderală (n=18, 23.4%, 95%CI: 15.2-34.3) și tulburări de tranzit (n=21, 27.3%, 95%CI: 18.6-38.1), urmate de dureri abdominale (n=24, 31.2%, 95%CI: 22.0-42.3), sindrom anemic (n=17, 22.1%, 95%CI: 14.2-32.6) și rectoragii (n=11, 14.3%, 95%CI: 8.0-24.1). Pentru tumorile de colon drept, principalele manifestări clinice au fost durerile abdominale și sindromul anemic (n=29, 37.7%, 95%CI: 27.6-49.0), urmate de scăderea ponderală (30 cazuri, 39.0%, 95%CI: 28.7-50.4) și tulburări de tranzit (n=31, 40.3%, 95%CI: 29.9-51.7).

Astfel, pacienții cu neoplasme maligne colorectale prezintă semne clinice mai evidente, manifestate în special prin episoade de subocluzie, aspect concordant cu datele din literatura de specialitate. Această simptomatologie este determinată de creșterea progresivă a masei tumorale, infiltrarea circumferențială a peretelui colonic și reacția desmoplastică asociată, care conduc la stenoizarea lumenului intestinal și afectarea tranzitului. Subocluzia este raportată mai frecvent în stadiile avansate ale cancerului colorectal, în special în localizările de colon stâng, unde particularitățile anatomice favorizează apariția obstrucției, spre deosebire de leziunile premaligne, care sunt rareori însoțite de manifestări obstructive.

În scopul evaluării relației dintre statusul hematologic și tipul leziunii colonice, a fost efectuată evaluarea comparativă a nivelului de hemoglobină la pacienții din loturile cercetate (Figura 7).

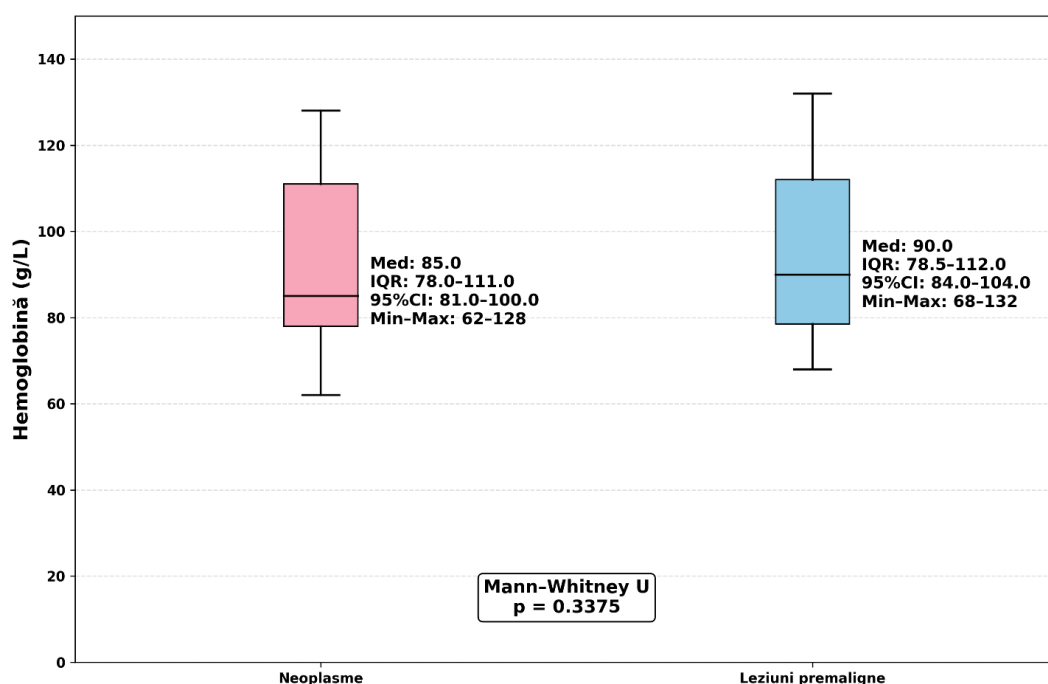


Figura 7. Evaluarea comparativă a nivelului de Hb la bolnavii din loturile cercetate

Compararea celor două distribuții prin testul Mann–Whitney U nu a evidențiat o diferență statistic semnificativă între grupuri ($p=0.3375$), ceea ce indică faptul că nu avem date suficiente pentru a respinge ipoteza nulă. Deși medianele diferă ușor numeric, suprapunerea largă a intervalelor intercuartilice și a intervalelor de încredere sugerează absența unei diferențe clinice relevante în distribuția hemoglobinei între cele două loturi. Acest rezultat poate fi explicat prin nivelurile relativ crescute ale hemoglobinei, observate în contextul unor patologii concomitente frecvent întâlnite la pacienții vârstnici, care constituie populația investigată. Aceste condiții pot masca prezența unei anemii determinate de neoplasmul colorectal, conducând la subestimarea impactului tumoral asupra parametrilor hematologici.

Sângerarea ano-rectală reprezintă, în mod frecvent, prima manifestare clinică a neoformațiunilor colorectale. De cele mai multe ori, atât pacientul cât și medicul o asociază cu boala hemoroidală, aceasta fiind într-adevăr cea mai comună cauză. Totuși, în special la persoanele în vârstă, prezența unui astfel de simptom ar trebui să ridice suspiciunea unei leziuni neoplazice la nivelul colonului sau rectului și să impună investigații suplimentare. Se estimează că hemoragia ano-rectală se întâlnește la aproximativ 10% dintre adulții cu vârsta peste 30 de ani. Un studiu realizat de Beart și colab. (1983) a arătat că la pacienții trecuți de 40 de ani, care prezentau sângerări ano-rectale în contextul unei afecțiuni hemoroidale, 6% aveau tumori colorectale, iar 14% polipi. O pierdere masivă de sânge prin rect, care se reflectă prin scăderea hemoglobinei cu minimum 20 g/l sau impune administrarea a cel puțin două unități de sânge, este considerată o complicație severă în cadrul cancerului colorectal. În mod obișnuit, incidența acestui tip de

manifestare variază între 4 și 11% [11]. Există însă și cercetări care evidențiază o incidență mai mare a formelor hemoragice de neoplasm colonic. De exemplu, Beuran și colab. (2018) au raportat prezența sângerării în 55 de cazuri dintr-un total de 275 de pacienți diagnosticați cu tumori ale hemicolonului stâng [23].

Prezența sângelui în materiile fecale reprezintă o manifestare clinică frecventă în cadrul neoplasmelor și leziunilor premaligne colonice. Din punct de vedere clinic, se pot observa diferite tipuri de sângerare: melena – caracteristică leziunilor situate la nivelul colonului drept, hematochezia și rectoragiile – mai frecvente în cazul tumorilor localizate în segmentele distale ale tubului digestiv. Episoadele de sângerare pot varia ca intensitate și durată, iar pierderile masive sau rapide pot conduce la vasoconstricție periferică și manifestări sistemice. Simptomatologia asociată sângerării poate include amețeli, palpitații, greață, sete intensă, paloare cutanată, scăderea tensiunii arteriale, toate semnele fiind corelate cu instalarea hipovolemiei. La pacienții vârstnici, care prezintă deja afecțiuni cronice și rezerve fiziologice reduse, chiar și hemoragiile minore pot determina dezechilibre majore, conducând la insuficiență multiplă de organ și, implicit, la o mortalitate crescută. În plus, o parte dintre pacienți pot dezvolta un sindrom febril posthemoragic de scurtă durată, ce apare de regulă în primele 24 de ore și poate persista până la șapte zile. Această reacție febrilă este posibil să fie determinată de afectarea centrilor nervoși ai termoreglării prin hipoperfuzie sau prin absorbția enzimelor proteolitice eliberate în circulația sistemică. În cadrul studiului de față, distribuția pacienților cu sângerări în funcție de tipul leziunii, malignă sau premalignă, este ilustrată în figura 8.

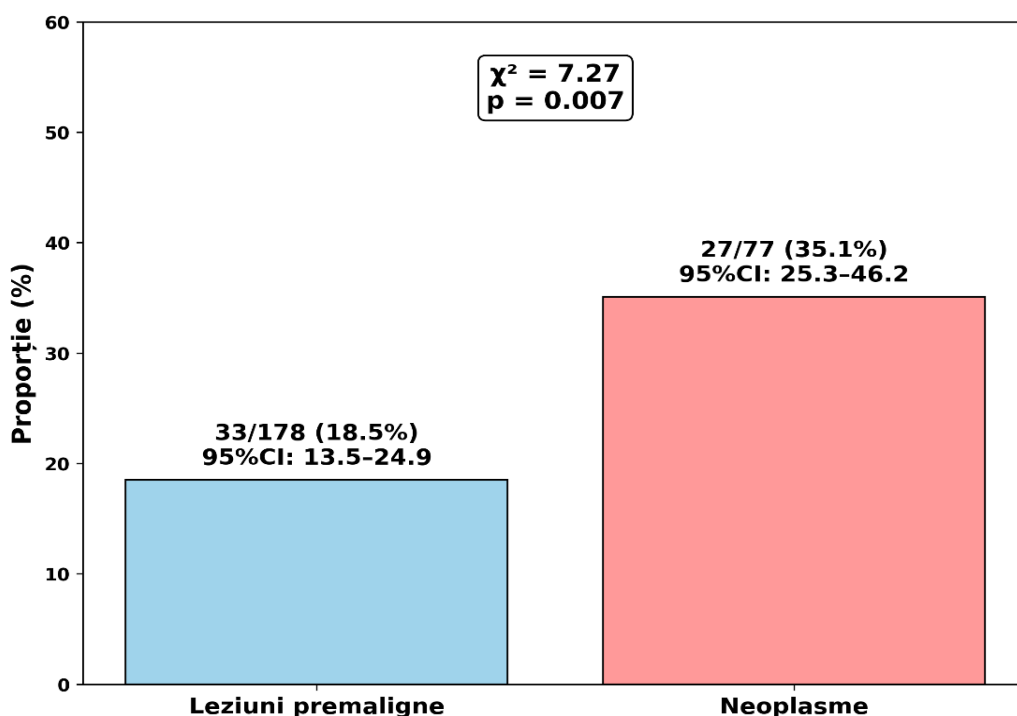


Figura 8. Repartizarea subiecților în funcție de tipul neoformațiunilor și sângerare, abs(%)

Conform datelor prezentate în Figura 8, pacienții cu neoplasme au prezentat o probabilitate semnificativ mai mare de a manifesta rectoragii comparativ cu pacienții cu leziuni premaligne. Analiza statistică a fost realizată prin construirea unui tabel de contingență 2×2 , care a inclus distribuția pacienților în funcție de tipul leziunii (leziuni premaligne vs neoplasme) și prezența sau absența sângerării digestive. Astfel, dintre pacienții cu neoplasm colorectal, 27/77 (35.1%, 95%CI: 25.3-46.2) au prezentat rectoragii, în timp ce 50 pacienți (64.9%, 95%CI: 53.8-74.7) nu au raportat acest simptom. În lotul pacienților cu leziuni premaligne rectoragiile au fost identificate la 33/178 pacienți (18.5%, 95%CI: 13.5-24.9), iar 145 pacienți (81.5%, 95%CI: 75.1-86.5) nu au prezentat sângerare. Pe baza acestui tabel de contingență raportul șanselor (OR) a fost calculat ca raport între șansele de apariție a rectoragiilor la pacienții cu neoplasm și cele ale pacienților cu leziuni premaligne. Pentru evaluarea semnificației statistice a asocierii s-a utilizat testul χ^2 cu simulare Monte Carlo, metodă adecvată în contextul unor frecvențe inegale între grupuri și al existenței unor valori reduse în anumite celule ale tabelului. Asocierea dintre prezența rectoragiilor și diagnosticul de neoplasm colorectal a fost semnificativă statistic ($\chi^2=7.27$, $p=0.007$), cu un raport al șanselor de $OR=2.4$, indicând un risc mai mare de apariție a acestui simptom la pacienții cu neoplasm comparativ cu cei cu leziuni premaligne. Intervalul de încredere de 95% (95%CI: 1.30-4.33) nu include valoarea 1, confirmând robustețea asocierii observate. Această diferență poate fi explicată prin extensia locală tumorală și afectarea structurii mucoasei intestinale în neoplasm, care favorizează apariția sângerării digestive, în contrast cu leziunile premaligne, unde integritatea peretelui este mai frecvent conservată.

Scăderea ponderală menționată de pacienți a fost constatată la 48(62.3%, 95%CI: 51.2-72.3) dintre cazurile de neoplasm, iar în lotul pacienților cu leziuni precursore malignității nu s-au înregistrat pacienți cu pierdere ponderală. Manifestările clinice asociate patologiei colorectale, incluzând simptome digestive și semne generale, sunt prezentate în tabelul 11. Pentru evaluarea gradului de asociere dintre diagnosticul de neoplasm colorectal (NPC) și prezența acestor manifestări clinice a fost estimat raportul șanselor (OR). În contextul patologiei colorectale, determinarea OR pentru variabile precum durerea abdominală, tulburările de tranzit intestinal, rectoragiile sau alte semne clinice relevante permite aprecierea relației dintre aceste manifestări și natura leziunii (prealignă sau malignă). Astfel, utilizarea OR în cadrul prezentului studiu contribuie la o caracterizare mai riguroasă a asocierilor clinico-patologice, oferind informații utile pentru stratificarea riscului și optimizarea strategiilor de screening și diagnostic precoce.

Tabelul 11. Analiza comparativă a caracteristicilor clinice în funcție de tipul leziunilor colonice la pacienții din lotul studiat

Caracteristică	Leziuni premaligne (abs)(%, 95%CI:)	Neoplasme (abs)(%, 95%CI:)	Test statistic χ^2 Monte Carlo	OR (95%CI:)
Durere abdominală	106/178(59.6%, 52.2-66.5)	73/77(94.8%, 87.4-98.0)	$\chi^2=31.9$, df=1 p<0.001	12.4(4.3-35.5)
Tulburări de tranzit	39/178(21.9%, 16.5-28.5)	49/77(63.6%, 52.5-73.5)	$\chi^2=41.4$, df=1 p<0.001	6.2(3.5-11.2)
Sindrom anemic	68/178(38.2%, 31.4-45.5)	35/77(45.5%, 34.8-56.5)	$\chi^2=1.17$, df=1 p=0.331	1.3(0.8-2.3)
Scaun cu mucus	71/178(39.9%, 32.9-47.3)	14/77(18.2%, 10.-28.5)	$\chi^2=11.4$, df=1 p=0.001	0.3(0.2-0.6)
Prurit anal	7/178(3.9%, 1.9-7.9)	14/77(18.2%, 10.9-28.5)	$\chi^2=14.4$, df=1 p=0.001	5.4(2.0-14.5)
Defecare incompletă	9/178(5.1%, 2.7-9.4)	33/77(42.9%, 32.2-54.3)	$\chi^2=55.8$, df=1 p<0.001	14.1(6.3-31.5)
Rectoragii	33/178(18.5%, 13.5-24.9)	27/77(35.1%, 25.3-46.2)	$\chi^2=8.16$, df=1 p=0.006	2.4(1.3-4.3)

Deși intervalele de încredere estimate sunt relativ largi, reflectând o anumită incertitudine în estimarea raportului de șanse, limita inferioară a acestuia rămâne relevantă din punct de vedere clinic, sugerând existența unei asocieri cu potențial semnificativ între variabilele analizate. Conform valorii testului statistic efectuat (χ^2 cu simulare Monte Carlo) există o asociere statistic semnificativă între prezența durerii abdominale și tipul de leziune colonică (premaligă vs malignă). Prezența durerii abdominale a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu neoplasme (n=73, 94.8%, 95%CI: 87.4-98.0) comparativ cu cei cu leziuni premaligne (n=106, 59.6%, 95%CI: 52.2-66.5). Diferența a fost confirmată prin testul χ^2 cu simulare Monte Carlo ($\chi^2=31.9$, df=1, p<0.0001), pacienții cu neoplasme prezentând o probabilitate de aproximativ 12 ori mai mare de a acuza durere abdominală (OR=12.4, 95%CI: 4.3-35.5) în populația cercetată.

De asemenea, modificările tranzitului intestinal au fost raportate la 63.6% (95%CI: 52.5-73.5) dintre pacienții cu neoplasme colorectale, comparativ cu 21.9% (95%CI: 16.5-28.5) dintre cei cu leziuni premaligne. Diferența a fost semnificativă statistic, conform testului χ^2 cu simulare Monte Carlo ($\chi^2=31.1$, df=1, p<0.001), pacienții cu neoplasme prezentând o probabilitate de peste 6 ori mai mare de a acuza tulburări de tranzit intestinal (OR=6.2, 95%CI: 3.5-11.2). În ceea ce privește sindromul anemic, deși frecvența a fost ușor mai mare în grupul cu neoplasme (45.5% vs 38.2%), diferența nu a atins semnificație statistică ($\chi^2=1.17$, p=0.331), iar OR-ul de 1.3 (95%CI: 0.8-2.3) indică o asociere slabă și nesemnificativă. Prezența scaunului cu mucus a fost semnificativ mai frecventă în grupul cu leziuni premaligne (39.9% vs 18.2%), diferența fiind semnificativă statistic ($\chi^2=11.4$, p=0.001). OR-ul subunitar de 0.3 (95%CI: 0.2-0.6) sugerează un efect protector relativ al acestei manifestări față de patologia malignă. Pruritul anal a fost semnificativ mai frecvent întâlnit la pacienții cu neoplasme (18.2% comparativ cu 3.9%), diferența fiind statistic

semnificativă ($\chi^2=14.4$, $p=0.001$). Raportul șanselor de 5.4 (95%CI: 2.0-14.5) indică o asociere puternică între acest simptom și prezența neoplaziei. Defecația incompletă a prezentat una dintre cele mai puternice asocieri cu neoplasmul colorectal, fiind raportată la 42.9% dintre pacienții cu cancer comparativ cu doar 5.1% dintre cei cu leziuni premaligne ($\chi^2=55.8$, $p<0.001$). OR-ul de 14.1 (95%CI: 6.3-31.5) evidențiază un risc foarte crescut asociat acestei manifestări. Rectoragiile au fost semnificativ mai frecvente în grupul neoplazic (35.1% vs 18.5%), cu o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=8.16$, $p=0.006$) și un OR de 2.4 (95%CI: 1.3-4.3), sugerând o asociere moderată cu patologia malignă.

Rezultatele obținute indică faptul că anumite manifestări clinice sunt mai frecvent întâlnite în contextul leziunilor colonice maligne, sugerând o corelație între intensitatea simptomatologiei și gradul procesului patologic. Din punct de vedere practic, aceste constatări susțin valoarea simptomelor ca elemente clinice de orientare, care pot contribui la identificarea pacienților cu risc crescut de neoplasm colonic și la prioritizarea acestora pentru investigații endoscopice și imagistice, în vederea unui diagnostic prompt și a unei conduite terapeutice adecvate.

La 9% ($n=23$) dintre pacienții incluși în studiu s-au constatat în antecedente diverse intervenții chirurgicale, structura acestora fiind descrisă în tabelul 12.

Tabelul 12. Intervențiile chirurgicale abdominale anterioare la pacienții din lotul studiat

Tipul intervenției	Leziuni premaligne (abs)(%, 95%CI:)	Neoplasme (abs)(%, 95%CI:)	Total (abs,%) (abs)(%, 95%CI:)	Test statistic χ^2 Monte Carlo	OR (95%CI:)
Apendicectomie	4/178(2.2%, 0.9-5.5)	4/77(5.2%, 2.0-12.6)	8/255(3.1%, 1.6-6.0)	$\chi^2=1.54$ df=1 p=0.1103	2.4 (0.57-9.96)
Colecistectomie	4/178(2.2%, 0.9-5.5)	1/77(1.3%, 0.2-7.0)	5/255(2.0%, 0.9-4.5)	$\chi^2=0.25$ df=1 p=0.6867	0.6 (0.06-5.2)
Hemoroidectomie	2/178(1.1%, 0.3-4.0)	3/77(3.9%, 1.3-10.8)	5/255(2.0%, 0.9-4.5)	$\chi^2=2.15$ df=1 p=0.3258	3.6 (0.58-21.8)
Polipectomie	1/178(0.6%, 0.1-3.1)	4/77(5.2%, 2.0-12.6)	5/255(2.0%, 0.9-4.5)	$\chi^2=6.0$ df=1 p=0.0002	9.7 (1.07-88.2)
Total (abs,%)	11/178(6.2%, 3.5-10.7)	12/77(15.6%, 9.2-25.2)	23/255(9.0%, 6.1-13.1)		

Analiza tipului de intervenții chirurgicale anterioare (tabelul 12) a evidențiat diferențe între pacienții cu leziuni premaligne și cei cu neoplasme, fără a fi însă constatate asocieri semnificative pentru majoritatea procedurilor. Apendicectomia a fost identificată la 2.2% dintre pacienții cu leziuni premaligne și la 5.2% dintre cei cu neoplasme, fără semnificație statistică ($\chi^2=1.54$, $p=0.1103$), cu un OR de 2.4 (95%CI: 0.6-9.96). Colecistectomia a prezentat o distribuție similară între grupuri (2.2% vs 1.3%), fără diferențe semnificative ($\chi^2=0.25$, $p=0.6867$, OR=0.6, 95%CI: 0.06-5.2). Hemoroidectomia a fost mai frecventă în rândul pacienților cu neoplasme (3.9% vs 1.1%), însă fără semnificație statistică ($\chi^2=2.15$, $p=0.3258$), în contextul unui OR crescut, dar cu

interval larg de încredere (OR=3.6, 95%CI: 0.6-21.8). În schimb, polipectomia a prezentat o asociere semnificativă cu prezența neoplasmului, fiind întâlnită la 5.2% dintre pacienții oncologici comparativ cu 0.6% în grupul premalign ($\chi^2=6$, $p=0.0002$), cu un raport al șanselor semnificativ crescut (OR=9.7, 95%CI: 1.1-88.2). Per ansamblu, intervențiile chirurgicale au fost mai frecvente în lotul cu neoplasme (15.6% vs 6.2%), sugerând o posibilă relație între antecedentele chirurgicale și patologia malignă. Din perspectivă clinică, aceste rezultate susțin ipoteza conform căreia polipectomia poate reprezenta un marker important în contextul screeningului colorectal, reflectând atât necesitatea intervenției endoscopice, cât și probabilitatea crescută de identificare a leziunilor cu potențial malign. Particularitățile de evoluție clinică au fost dependente și de maladiile asociate, care au inclus patologia sistemelor cardiovascular, respirator, urogenital, digestiv, endocrin, nervos, afecțiuni cu determinare genetică, comorbiditățile fiind prezente la majoritatea pacienților. Repartizarea maladiilor asociate la pacienții din lotul de studiu este prezentată în figura 9.

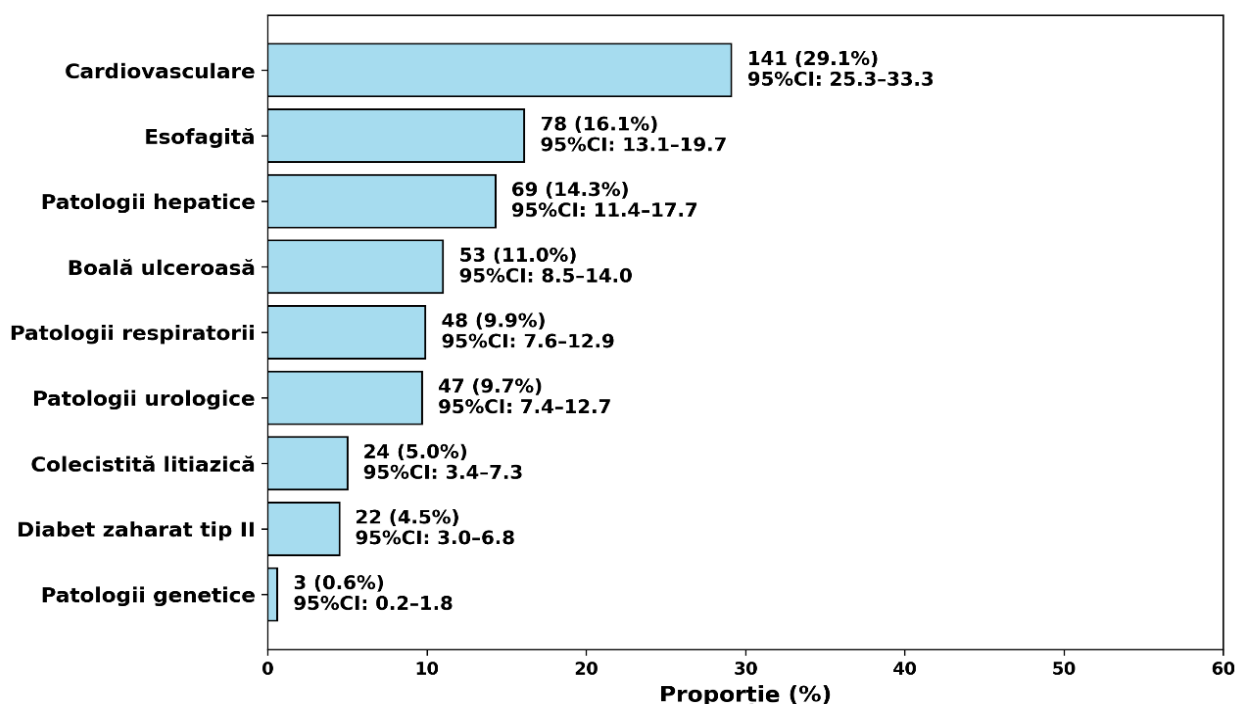


Figura 9. Rata afecțiunilor asociate la pacienții incluși în lotul de studiu, abs(%)

Analiza generală a afecțiunilor asociate în rândul pacienților incluși în studiu (figura 9) relevă o frecvență relativă ridicată a patologiei cardiovasculare, identificate la 29.1% dintre pacienți ($n=141$, 95%CI: 25.3-33.3), urmate de esofagită – 16.1% ($n=78$, 95%CI: 13.1-19.7) și de patologiile hepatice – 14.3% ($n=69$, 95%CI: 11.4-17.7). Frecvențe mai reduse au fost observate pentru boala ulceroasă (11.0%, 95%CI: 8.5-14.0), patologiile respiratorii (9.9%, 95%CI: 7.6-12.9) și patologiile urologice (9.7%, 95%CI: 7.4-12.7). Diabetul zaharat tip II (4.5%, 95%CI: 3.0-6.8), colecistita litiazică (5.0%, 95%CI: 3.4-7.3) și patologiile genetice (0.6%, 95%CI: 0.2-1.8) au

prezentat rate minimale. Corelarea dintre comorbidități, vârstă și riscul de dezvoltare a neoplasmului colonic reprezintă un subiect de interes major în cercetarea medicală actuală, fiind frecvent discutat în literatura de specialitate, însă necesită în continuare studii ample și comparative pentru a clarifica direcțiile cauzale sau favorizante ale acestor asocieri. Cercetările din ultimii ani au readus în discuție legătura dintre diabetul zaharat de tip II și riscul de apariție a CCR, majoritatea studiilor raportând o corelație pozitivă între cele două entități patologice [154]. Cu toate acestea, analiza caracteristicilor demografice ale pacienților, precum sexul și vârsta, a condus la rezultate variabile. Astfel, unele studii au sugerat o asociere mai pronunțată a riscului de CCR în rândul bărbaților cu diabet zaharat tip II, fără a exista un consens general în privința influenței factorilor individuali asupra acestui risc [155], pe de altă parte, unele cercetări susțin că riscul de dezvoltare a CCR este mai accentuat în rândul femeilor diagnosticate cu diabet zaharat tip II [156], în special cele în postmenopauză [157]. Astfel, NPC, inclusiv CCR, se pot manifesta printr-un polimorfism clinic semnificativ, determinat atât de simptomatologia tumorală propriu-zisă, cât și de suprapunerea manifestărilor clinice ale patologieilor concomitente. Această interacțiune poate modifica tabloul clinic inițial și trebuie evaluată atent în cadrul examenului clinic primar și al pregătirii preoperatorii, indiferent de caracterul benign sau malign al leziunii. În acest context, investigațiile de laborator uzuale, inclusiv hemograma, pot avea o valoare orientativă limitată, fiind necesară integrarea acestora cu datele clinice și paraclinice pentru o evaluare corectă a pacientului.

3.3. Studiul morfologic și histopatologic al leziunilor maligne și premaligne colorectale

La cei 255 pacienți incluși în lotul de studiu, prin metode imagistice, videocolonoscopie și intraoperator au fost identificate neoformațiuni colonice. Analizând datele acestor subiecți, 77(30.2%) pacienți au fost diagnosticați cu neoplasm malign al colonului sau rectului cu diverse tipuri histologice, iar la 178(69.8%) pacienți au fost depistate leziuni precursore malignității. Localizarea neoformațiunilor colonice este reprezentată în tabelul 13.

Tabelul 13. Distribuția pacienților în funcție de localizarea neoplasmului colorectal

Localizare	Colon drept (abs,%)(95%CI:)	Colon stâng (abs,%)(95%CI:)	Rect (abs,%)(95%CI:)	Test statistic χ^2 Monte Carlo
Leziuni premaligne	52/178(29.2%, 22.8-36.4)	78/178(43.8%, 36.7-51.1)	48/178(27.0%, 21.0-33.9)	$\chi^2=8.87$, df=2 p=0.012
Neoplasm	35/77(45.5%, 34.8-56.5)	26/77(33.8%, 24.1-45.1)	16/77(20.8%, 13.1-31.6)	
Total	87/255(34.1%, 28.4-40.3)	104/255(40.8%, 34.9-46.9)	64/255(25.1%, 20.2-30.6)	
OR (95%CI:)	2.02 (1.2-3.4)* p=0.009	0.64 (0.4-1.1)** p=0.091	0.71 (0.4-1.3)*** p=0.280	
*colon drept vs alte localizări; **colon stâng vs alte localizări ***rect vs alte localizări				

Distribuția localizărilor anatomice (tabelul 13) a fost corelată între pacienții cu neoplasm colorectal și cei cu leziuni premaligne (χ^2 cu simulare Monte Carlo=8.87, df=2, p=0.012). Neoplasmele au fost localizate mai frecvent la nivelul colonului drept (45.5%, 95%CI: 34.8-56.5) comparativ cu leziunile premaligne (29.2%, 95%CI: 22.8-36.4), această localizare fiind asociată cu o probabilitate de aproximativ două ori mai mare de diagnostic neoplazic (OR=2.02, 95%CI: 1.2-3.4, p=0.009) față de alte localizări. Aceste date susțin existența unor diferențe topografice între leziunile premaligne și neoplasmele colorectale, cu relevanță clinică în strategiile diagnostico-curative.

Numeroase studii au fost efectuate pentru a determina dacă există un trend către creșterea incidenței localizării la nivelul colonului drept a neoplasmului comparativ cu localizarea distală. Numeroși autori au concluzionat că distribuția CCR proximal este în creștere, deși Linda Rabenbeck și coaut. (2003) au concluzionat că această creștere a incidenței neoplasmului de colon proximal nu se datorează creșterii incidenței acestei localizări, ci scăderii incidenței localizării distale a neoplasmului de colon și procesului de îmbătrânire a populației [158]. Totuși aceste date nu sunt susținute de către alte studii, precum cel al lui D.Gomez și coaut. (2004), care evidențiază trendul stabil al raportului dintre localizarea proximală și cea distală a tumorilor colonice, fără a se putea evidenția această tendință către localizarea proximală descrisă de Rabenbeck și coaut. (2003). De asemenea, acest studiu infirmă și relația între vârsta înaintată și localizarea proximală, idee dezbătută în numeroase studii, concluzionând că neoplasmul colonului este o patologie întâlnită la persoanele vârstnice indiferent de localizarea tumorii primare [159].

În ceea ce privește aspectul endoscopic, neoplasmul colorectal a avut următoarele forme de prezentare: formațiunile vegetante au ocupat 54.5% (n=42, 95%CI: 43.5-65.2) din totalul de 77 pacienți, formațiuni tumorale vegetante-ulcerative s-au înregistrat în 24.7% (n=19, 95%CI: 16.4-35.4), formațiuni infiltrative cu zone de ulcerăție au fost descrise endoscopic în 10.4% (n=8, 95%CI: 5.4-19.2) din cazuri, pe când aspectul clasic infiltrativ al tumorii a fost depistat la 8 pacienți (10.4%, 95%CI: 5.4-19.2), sumar prezentate în figura 10.

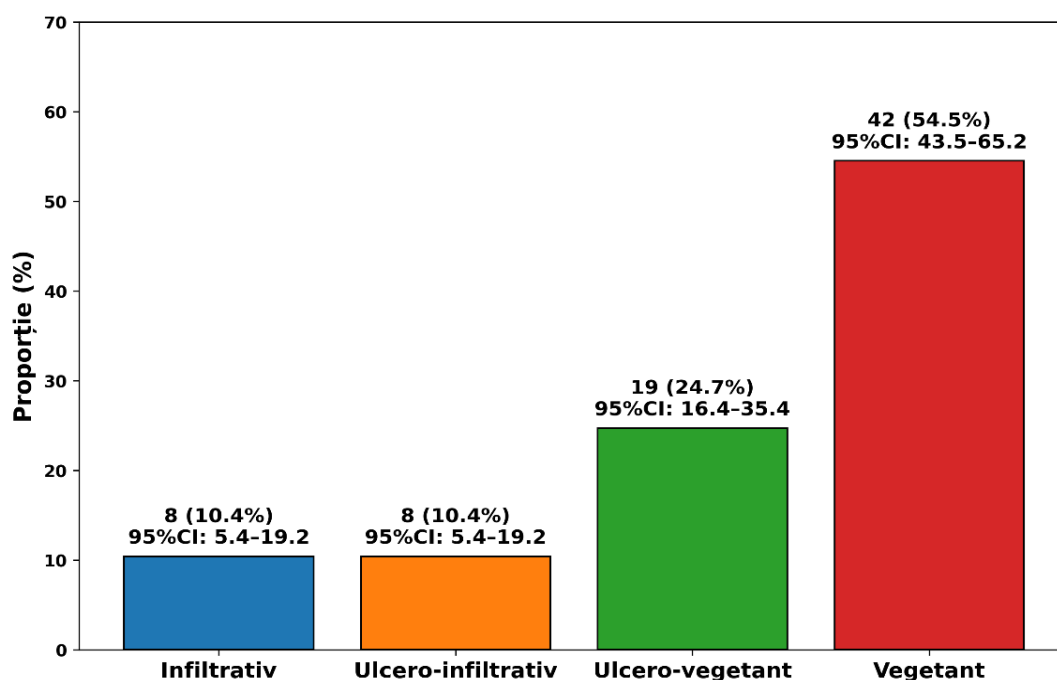


Figura 10. Distribuția tipurilor macroscopice ale neoplasmelor colonice la pacienții incluși în studiu, abs(%)

Analiza distribuției aspectelor endoscopice ale neoplasmului colorectal evidențiază o predominanță clară a formelor vegetante, care reprezintă peste jumătate din cazuri (54.5%), urmate de formele vegetante-ulcerative (24.7%), iar formele infiltrative, cu sau fără ulceratie, au fost semnificativ mai rar întâlnite. Această distribuție sugerează că, în populația studiată, neoplasmul colorectal este diagnosticat preponderent în stadii cu dezvoltare exofitică evidentă endoscopic, ceea ce poate facilita identificarea leziunii în timpul examinării colonoscopice. În același timp, proporția relativ redusă a formelor strict infiltrative indică fie o detectare mai dificilă a acestora, fie o prezentare clinică mai tardivă. Intervalele de încredere calculate pentru fiecare tip morfologic confirmă stabilitatea estimărilor și susțin semnificația clinică a predominanței formelor vegetante, aspect cu implicații directe asupra conduitei diagnostice și terapeutice.

În figura 11 sunt prezentate imagini endoscopice, care reflectă aspectul diferitor forme de tumori colorectale, toate necesitând confirmare histopatologică. Forma ulcerată a neoplasmului colonic se caracterizează printr-o masă de dimensiuni considerabile, cu margini neregulate, proeminente și reliefate, care determină distrugerea locală a mucoasei și poate ocupa o mare parte din circumferința peretelui colonic. Tipul polipoid apare sub forma unei mase voluminoase care se dezvoltă endoluminal, protruzând în lumen, aproximativ 10% dintre aceste formațiuni prezintă caracteristici histologice de carcinom mucinos (coloid). În ceea ce privește forma anulară sau stenoizantă, aceasta implică întregul lumen colonic, ducând la reducerea semnificativă a calibrului

intestinal. Gradul de extindere longitudinală a acestor tipuri de leziuni variază considerabil de la caz la caz.

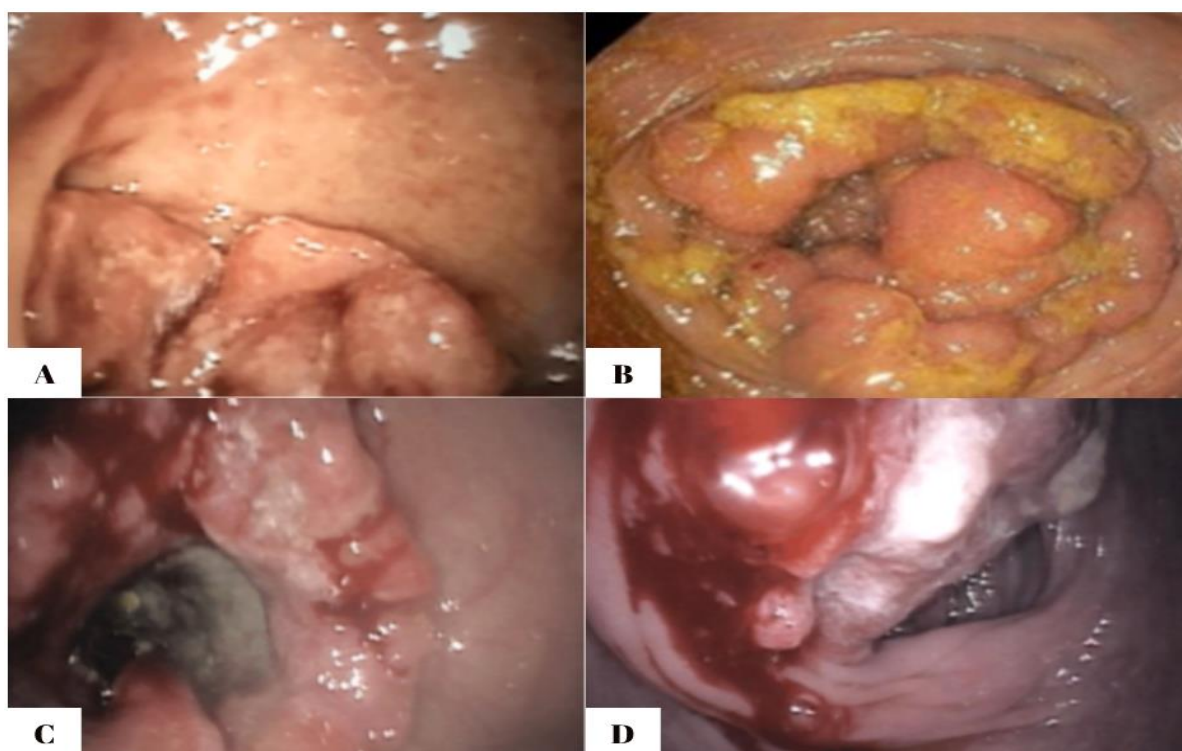


Figura 11. Imagini endoscopice de tumori colorectale: A - formațiune vegetantă; B - formațiune stenozantă circumferențială, vegetantă; C - formațiune ulcero-infiltrativă; D - formațiune vegetantă acoperită de zone de necroză

În cadrul studiului realizat toate formațiunile tumorale identificate histologic s-au încadrat în categoria adenocarcinoamelor, evidențiind astfel o predominanță absolută a acestui tip histologic (100%). Dintre acestea, forma convențională de adenocarcinom a fost cea mai frecvent întâlnită, reprezentând 87.1%(n=67, 95%CI: 77.7-93.1) din totalul cazurilor examinate histologic. În tabelul 14 este prezentată tipologia histologică a neoplaziilor colonice.

Tabelul 14. Tipologia histologică a neoplasmelor colonice la pacienții incluși în studiu

Tipologia histologică a tumorii	Cazuri (abs, %)	(95%CI:)	Test statistic	OR vs ADK convențional (95%CI:)
Adenocarcinom (ADK) convențional NOS (<i>not otherwise specified</i>)	67(87.1%)	77.7–93.1	$\chi^2=91.6$ df=2 p<0.0001	referință
Subtipul adenocarcinom mucinos	6(7.8%)	3.6–15.9		0.09 (0.04–0.2)
Subtipul adenocarcinom cu componentă medulară (<i>medullary carcinoma</i>)	4(5.1%)	2.0–12.4		0.06 (0.02–0.2)
Total	77(100%)	-		-

Datele din tabelul 14 arată că tipologia histologică a neoplasmelor colorectale este dominată de adenocarcinomul convențional (87.1%). Raportul șanselor a fost estimat prin comparația fiecărui subtip histologic cu adenocarcinomul convențional, utilizat ca grup de

referință, pe baza unor tabele de contingență 2×2. Valorile OR obținute exprimă probabilitatea relativă de apariție a fiecărui subtip în raport cu forma convențională. Astfel, adenocarcinomul mucinos a prezentat un OR de 0.09 (95%CI: 0.04-0.2), iar adenocarcinomul cu componentă medulară un OR de 0.06 (95%CI: 0.02-0.2), indicând o frecvență semnificativ mai redusă comparativ cu adenocarcinomul convențional. Din punct de vedere practic, rezultatele demonstrează că adenocarcinomul convențional reprezintă forma dominantă de cancer colorectal, în timp ce subtipurile mucinos și medular sunt semnificativ mai rare. Valorile OR subunitare indică o probabilitate mult redusă de apariție a acestor variante histologice, însă importanța clinică a acestora rămâne majoră datorită particularităților evolutive și prognostice.

Studiul de față a concluzionat că din totalul de 77 pacienți cu neoplasme colorectale – 9(11.7%, 95%CI: 6.2-21.0), prezentau grad înalt de diferențiere(G1), 59(76.6%, 95%CI: 65.8-84.8) – grad moderat de diferențiere(G2), iar 9(11.7%, 95%CI: 6.2-21.0) – grad slab de diferențiere(G3). Analiza distribuției proporțiilor a evidențiat diferențe semnificative statistic între gradele de diferențiere ($\chi^2=68.7$, $df=2$, $p<0.0001$), ceea ce a condus la respingerea ipotezei nule, conform căreia gradele de diferențiere ar fi distribuite uniform în populația studiată. Rezultatele indică o distribuție nealeatorie, caracterizată prin predominanța semnificativă a formelor moderat diferențiate (G2), sugerând un profil histopatologic specific lotului analizat.

În figura 12 sunt prezentate diferite forme morfopatologice ale neoplasmelor colorectale din seria pacienților incluși în studiu.

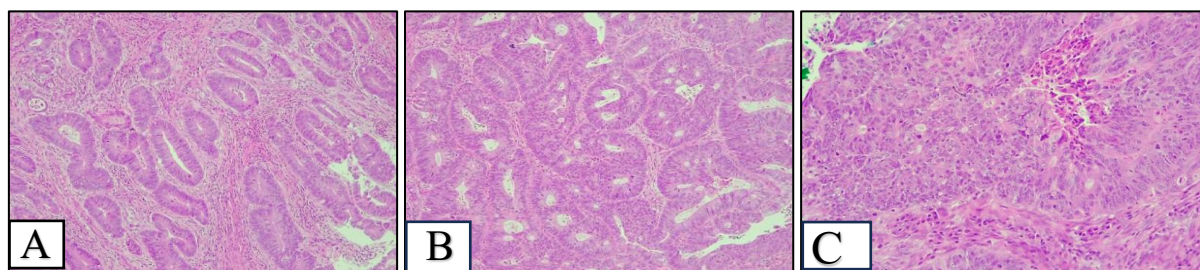


Figura 12. Forme morfopatologice ale tumorilor colorectale (gradul de diferențiere):

- A – adenocarcinom colonic convențional înalt diferențiat(G1) (coloratie HE, ×200);
- B – adenocarcinom colonic convențional moderat diferențiat(G2) (coloratie HE, ×200);
- C – adenocarcinom colonic convențional slab diferențiat(G3) (coloratie HE, ×200)

Este cunoscut faptul că majoritatea adenocarcinoamelor colorectale se dezvoltă pe locul unor leziuni precursorare, precum adenoame și displazii. În mod curent adenomul rezidual este un fenomen constatat în adenocarcinoamele colorectale. Adenoamele tipice sunt subclasificate în tubulare, tubulo-viloase și viloase pe baza caracteristicilor arhitecturale și histologice ale acestora. Adenoamele tubulare sunt alcătuite din glande displazice asemănătoare glandelor intestinale criptice și conțin mai puțin de 25% componentă viloasă. Adenoamele viloase sunt alcătuite din mai mult de 75% componentă viloasă ce are aspectul unor tije fibrovasculare tapetate de epiteliul

displazic. Adenoamele tubulo-viloase constau în leziuni intermediare cu 25-75% componentă viloasă.

Cercetarea de față a încercat de asemenea, să determine corelarea gradului de diferențiere cu localizarea tumorii primare (tabelul 15). Neoplasmale situate la nivelul colonului drept au fost asociate cel mai frecvent cu gradul moderat de diferențiere (G2), fiind raportate 19 cazuri din totalul de 77, celelalte tipuri de diferențiere fiind, respectiv, G1 în 2 cazuri și G3 în 3 cazuri. La nivelul colonului stâng s-a observat, de asemenea, o predominanță a gradului moderat de diferențiere (G2) cu un raport de 51.9% (n=40), fiind urmat de tumorile înalt diferențiate (G1) în 9.1% (n=7) și de cele slab diferențiate (G3) în 7.8% (n=6) cazuri.

Tabelul 15. Gradul de diferențiere al neoplasmelor colonice la pacienții incluși în studiu

Gradul de diferențiere	Localizarea		Total (abs, %)	Test statistic χ^2 Monte Carlo	OR drept vs stâng (95%CI:)
	Hemicolonul drept (abs)(%, 95%CI:)	Hemicolonul stâng (abs)(%, 95%CI:)			
G1 (înalt diferențiat)	2(22.2%, 6.3-54.7)	7(77.8%, 45.3-93.7)	9(11.7%)	$\chi^2=0.38$ df=2 p=0.91	0.39 (0.1-2.2)*
G2 (moderat diferențiat)	19(32.2%, 21.3-45.4)	40(67.8%, 54.6-78.7)	59(76.6%)		0.60 (0.3-1.2)**
G3 (slab diferențiat)	3(33.3%, 12.1-64.6)	6(66.7%, 35.4-87.9)	9(11.7%)		0.75 (0.2-3.6)***
Total (abs, %)	24(31.2%, 21.7-42.5)	53(68.8%, 57.5-78.3)	77(100%)		
*G1 vs celelalte grade de diferențiere **G2 vs celelalte grade de diferențiere ***G3 vs celelalte grade de diferențiere					

Analiza distribuției gradului de diferențiere tumorală în funcție de localizarea pe hemicolonul drept sau stâng nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între grupuri. Tumorile bine diferențiate (G1) au fost identificate în proporție de 22.2% la nivelul hemicolonului drept și 77.8% la nivelul hemicolonului stâng, reprezentând 11.7% din totalul cazurilor, fără asociere semnificativă cu localizarea tumorală ($\chi^2=0.38$, df=2, p=0.91, OR=0.39, 95%CI: 0.1-2.2). Pentru tumorile moderat diferențiate (G2), care au constituit majoritatea cazurilor (76.6%), distribuția a fost de 32.2% pe hemicolonul drept și 67.8% pe cel stâng, fără diferențe semnificative statistic (OR=0.6, 95%CI: 0.3-1.2). De asemenea, tumorile slab diferențiate (G3) au fost identificate în proporții comparabile între cele două segmente colonice (33.3% drept vs 66.7% stâng), fără asociere semnificativă cu localizarea (OR=0.75, 95%CI: 0.2-3.6). Analiza globală confirmă absența unei relații statistice semnificative între gradul de diferențiere tumorală și localizarea leziunii pe hemicolon (χ^2 Monte Carlo=0.38, p=0.91), sugerând o distribuție relativ omogenă a gradelor histologice între cele două segmente colonice. Aceste rezultate sunt concordante cu datele raportate în literatura de specialitate [23, 159], care arată că, deși tumorile colonului drept și stâng diferă frecvent din punct de vedere molecular, embriologic și clinic (instabilitate microsatelitară, profil mutațional, pattern de prezentare), gradul histologic de diferențiere nu reprezintă în mod

constant un determinant al localizării anatomice. Din perspectivă practică, aceste constatări sugerează că gradul de diferențiere tumorală trebuie interpretat ca un factor prognostic independent, cu relevanță în stratificarea riscului și în decizia terapeutică, dar nu ca un indicator predictiv al localizării tumorii în cadrul colonului, aspect susținut și de datele raportate în studiile multicentrice și meta-analize recente.

Dintre pacienții cu neoplasme ce au fost incluși în studiu, s-a observat că 42(54.5%, 95%CI: 44.6-66.3), dintre aceștia prezentau limfadenopatie regională și nu în ultimul rând au fost identificate cazuri cu metastaze la distanță – 31.1% (n=24, 95%CI: 20.3-41.9). Metastaze hepatice au fost constatate în 21(27.3%, 95%CI: 17.6-38.0), cazuri, iar în 3(3.9%, 95%CI: 0.4-8.9), cazuri la pacienți s-au depistat metastaze pulmonare. Cazurile au fost diagnosticate, având documentare imagistică ecografică sau tomografie. De remarcat, este că și cele mai multe cazuri cu determinări secundare hepatice au fost întâlnite la nivelul colonului stâng. De asemenea, majoritatea pacienților (n=42) au avut recoltați preoperator markerii tumorali, și anume CEA, respectiv CA 19-9. Deși rolul markerilor tumorali CEA și CA 19-9 în diagnosticul inițial al CCR este limitat, aceștia pot fi considerați indicatori utili în monitorizarea post-terapeutică, în special pentru depistarea precoce a recurențelor. Valorile acestora nu au relevanță diagnostică decât în cazurile în care sunt marcant crescute. În prezent, CEA este markerul cu cea mai largă aplicabilitate în supravegherea pacienților după rezecția tumorală. Totodată, în cazurile de CCR diagnosticat în stadii avansate, însoțit de metastaze, se observă frecvent creșteri semnificative ale valorilor CEA și CA 19-9 [160]. Această observație este susținută și de datele obținute în studiul de față, unde s-au înregistrat valori semnificativ crescute ale markerilor tumorali la pacienții diagnosticați cu forme avansate de CCR, în special în prezența metastazelor hepatice, pulmonare sau a limfadenopatiei regionale. Diferențele au fost analizate prin testul neparametric Mann–Whitney U, rezultatul indicând o diferență la limita semnificației statistice ($p=0.05$). Aceste rezultate subliniază utilitatea markerilor CEA și CA 19-9 în monitorizarea evoluției bolii și identificarea potențialelor diseminări secundare.

Conform clasificării TNM, ponderile procentuale cele mai mari sunt asociate tumorilor cu grad avansat (figura 13).

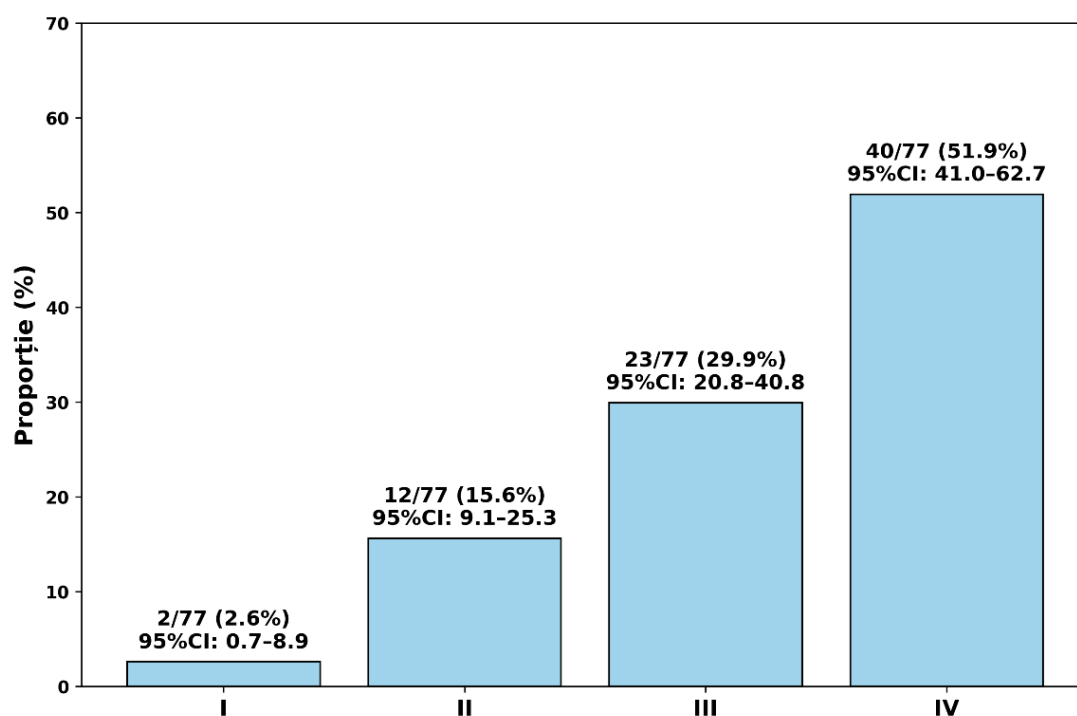


Figura 13. Distribuția neoplasmelor în funcție de clasificarea TNM la pacienții incluși în studiu, abs(%)

Analiza distribuției neoplasmelor pe stadii clinice a evidențiat o predominanță netă a cazurilor avansate, cu peste 80% dintre pacienții încadrați în stadiile III și IV. Astfel, doar 2.6%(n=2, 95%CI: 0.7-8.9) dintre pacienți au fost diagnosticați în stadiul I și 15.6%(n=12, 95%CI: 9.1-25.3) în stadiul II, în timp ce stadiul III a cuprins 29.9%(n=23, 95%CI: 20.8-40.8) dintre cazuri, iar stadiul IV 51.9%(n=40, 95%CI: 41.0-62.7). Diferențele observate între proporțiile stadiilor au fost supuse testării ipotezei că distribuția pe stadii nu este uniformă (ipoteza nulă), respectiv că există o deviere semnificativă către stadiile avansate (ipoteza alternativă). Respingerea ipotezei nule susține faptul că repartizarea cazurilor este disproporționată, cu acumulare predominantă în stadiile III–IV, ceea ce întărește interpretarea clinică a unui diagnostic tardiv în populația investigată. Aceste rezultate subliniază relevanța implementării strategiilor de screening pentru depistarea precoce a neoplasmelor colorectale. Totodată, orientarea distribuției către stadiile avansate poate fi explicată și prin particularitățile selecției lotului, în cadrul cercetării au fost incluși preponderent pacienți simptomatici, ceea ce poate introduce un potențial bias de selecție și poate supraestima ponderea stadiilor avansate comparativ cu populația generală.

Leziunile premaligne identificate în cadrul studiului actual au fost caracterizate prin mai mulți parametri: număr, formă, dimensiune, localizare, tip histologic și grad de displazie. În ceea ce privește forma, polipii au prezentat variații, fiind descriși ca sesili, semipediculați sau pediculați, iar din punct de vedere morfologic – rotund-ovalari ori polilobați (figura 14). Aceste caracteristici sunt esențiale pentru evaluarea riscului de transformare malignă și pentru stabilirea conduitei

terapeutice, întrucât permit aprecierea gradului de agresivitate biologică a leziunii și a stadiului evolutiv al bolii. Identificarea precoce a tipului morfologic și a stadiului clinic orientează alegerea strategiei terapeutice optime, de la tratamentul endoscopic în stadiile incipiente până la intervenția chirurgicală radicală și terapiile adjuvante în stadiile avansate. În plus, corelarea acestor parametri cu datele clinice și histopatologice contribuie la estimarea prognosticului, la stratificarea pacienților în categorii de risc și la individualizarea conduitei terapeutice. Astfel, evaluarea integrată a caracteristicilor tumorale reprezintă un element central în managementul modern al neoplasmelor colorectale, având un impact direct asupra supraviețuirii și calității vieții pacienților.

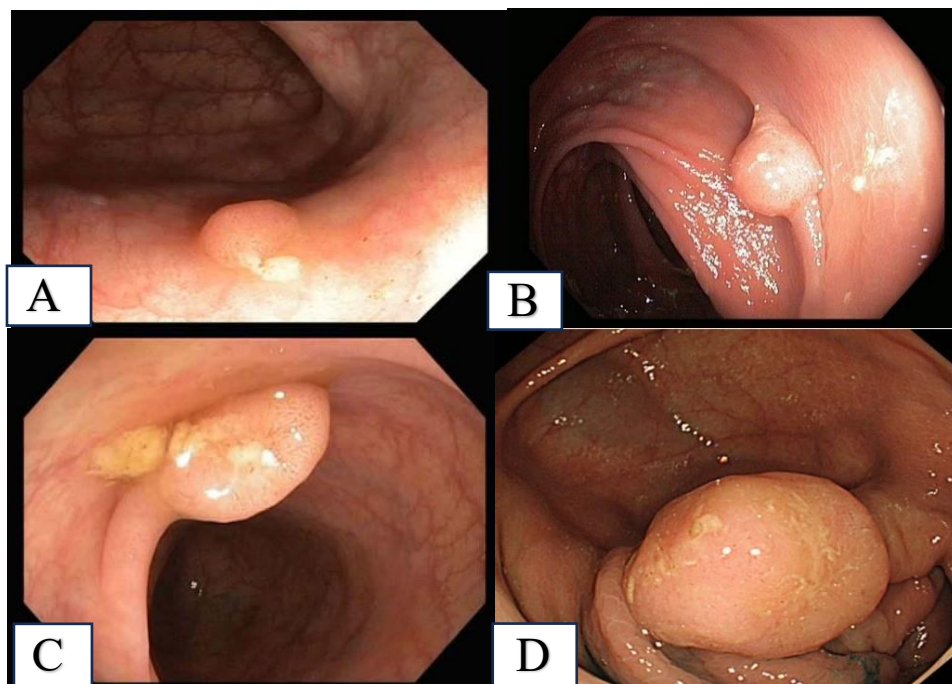


Figura 14. Aspectul endoscopic al polipilor la pacienții din lotul de studiu:
A – polip sesil; B – polip semipediculat; C – polip pediculat; D – polip vilos voluminos

Sub aspect numeric, polipii pot fi solitari, multipli sau extrem de numeroși, așa cum se observă în cazul polipozei adenomatoase familiale – o afecțiune ereditară cu transmitere autozomal dominantă. În această patologie numărul formațiunilor polipoide poate ajunge la câteva mii. Polipoza poate fi descoperită întâmplător la un membru al familiei sau poate afecta mai multe generații, în contextul unei mutații genetice moștenite.

În cercetarea de față, în funcție de numărul polipilor, la 146(82.0%, 95%CI: 75.7-87.0) pacienți s-au depistat polipi solitari, comparativ cu celelalte situații, câte 2 polipi – la 14(7.9%, 95%CI: 4.7-12.8), trei și mai mulți polipi – la 18(10.1%, 95%CI: 6.5-15.4%) pacienți, cu un număr total de formațiuni polipoide excizate de 243. În cadrul studiului analiza distribuției pacienților în funcție de numărul formațiunilor polipoide a evidențiat o predominanță netă a polipilor solitari. Această proporție semnificativ mai mare, comparativ cu celelalte categorii, indică faptul că prezentarea izolată a polipilor reprezintă forma clinică dominantă în cohorta analizată. Intervalele

de încredere aferente acestei categorii nu se suprapun cu cele ale pacienților cu polipi multipli, susținând existența unei diferențe semnificative față de distribuția celorlalte subgrupuri. În schimb, analiza comparativă între pacienții cu doi polipi (7.9%, 95%CI: 4.7-12.8) și cei cu trei sau mai mulți polipi (10.1%, 95%CI: 6.5-15.4) nu a evidențiat diferențe semnificative statistice, valorile fiind apropiate și intervalele de încredere parțial suprapuse. Acest aspect sugerează că, din punct de vedere epidemiologic aceste două categorii pot fi considerate relativ similare ca frecvență de apariție în populația studiată. În ansamblu, rezultatele obținute indică faptul că majoritatea pacienților se prezintă cu o singură formațiune polipoidă, în timp ce prezența polipilor multipli reprezintă o situație mai rară și relativ omogen distribuită. Această constatare are implicații clinice importante, întrucât polipii solitari sunt mai frecvent diagnosticați în stadii incipiente și pot beneficia de tratament endoscopic curativ, în timp ce polipoza multiplă ridică suspiciunea unui risc biologic crescut și necesită o supraveghere endoscopică mai atentă.

În funcție de dimensiuni, polipii au fost clasificați astfel: sub 5 mm – polipi foarte mici, între 5 și 10 mm – polipi mici, iar cei cu dimensiuni peste 10 mm au fost considerați polipi mari. Această repartizare este utilă atât în evaluarea riscului de transformare malignă, cât și în alegerea metodei terapeutice adecvate [190]. În cadrul cercetării dimensiunea polipilor s-a determinat inițial estimativ cu ajutorul ansei de polipectomie, dimensiunea standard ale acestora fiind de 10 mm, apoi s-a confirmat exact prin măsurarea histopatologică după excizie cu ajutorul riglei milimetrice. Evaluarea comparativă a dimensiunilor polipilor în raport cu numărul și tipul acestora este reprezentată în figura 15.

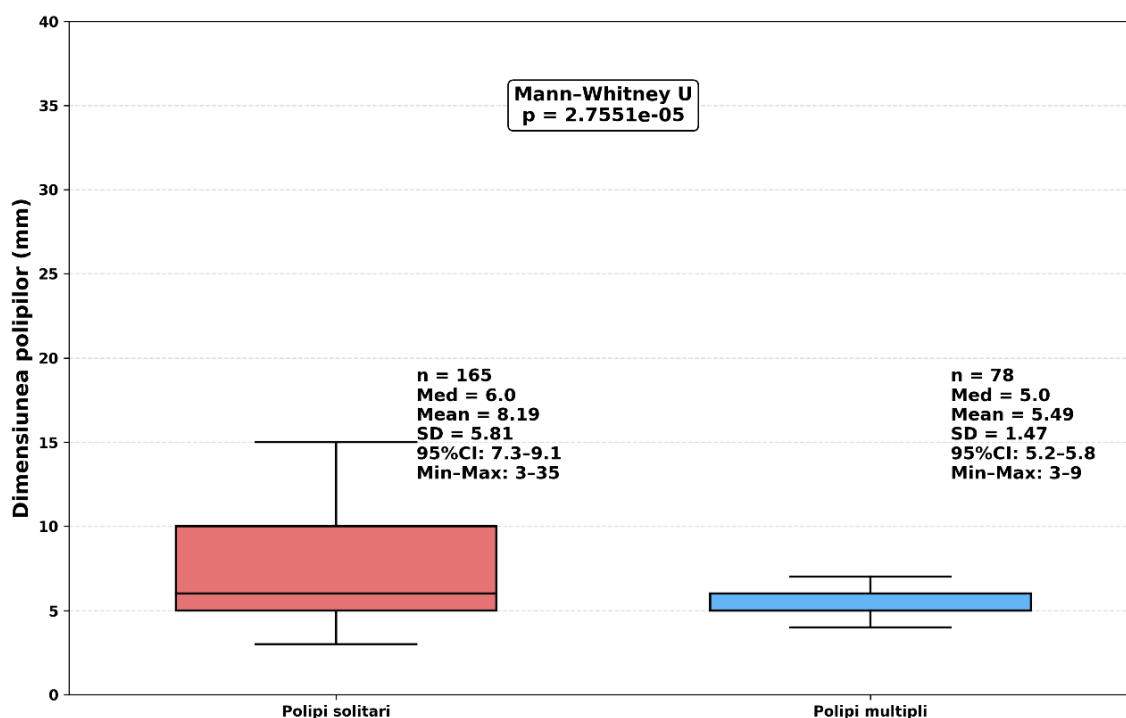


Figura 15. Evaluarea comparativă a dimensiunilor polipilor în raport cu numărul și tipul acestora în lotul de studiu

Analiza comparativă a dimensiunii polipilor evidențiază diferențe semnificative între polipii solitari și cei multipli, așa cum este ilustrat în figura 15. Polipii solitari (n=165) au prezentat o mediană de 6.0 mm, cu o valoare medie de 8.2 mm, o deviație standard de 5.8 mm și un interval de variație cuprins între 3 și 35 mm. Intervalul de încredere de 95% pentru media dimensiunii a fost de 7.3-9.1 mm, indicând o variabilitate crescută și prezența unor valori extreme, reflectate și prin distribuția asimetrică observată în box-plot. În contrast, polipii multipli (n=78) au prezentat dimensiuni semnificativ mai reduse, cu o mediană de 5 mm, o medie de 5.5 mm, o deviație standard de 1.5 mm și un interval de variație între 3 și 9 mm. Intervalul de încredere de 95% pentru media dimensiunii a fost 5.2-5.8 mm, sugerând o distribuție mult mai omogenă comparativ cu polipii solitari. Compararea celor două grupuri prin testul Mann–Whitney U a evidențiat o diferență statistic semnificativă între dimensiunile polipilor solitari și multipli ($p=2.8 \times 10^{-5}$), confirmând faptul că polipii solitari tind să fie semnificativ mai mari decât cei multipli. Din punct de vedere clinic, aceste rezultate sugerează un comportament biologic distinct al polipilor solitari, care prezintă o dimensiune mai mare și o variabilitate crescută, aspecte asociate frecvent cu un risc mai mare de transformare displazică sau malignă. În schimb, polipii multipli sunt caracterizați prin dimensiuni mai reduse și o distribuție mai uniformă, ceea ce poate reflecta un profil biologic diferit și o evoluție clinică distinctă.

Doar 32% (n=78) din totalul polipilor excizați au fost multipli, ceea ce sugerează că majoritatea leziunilor premaligne colonice apar ca formațiuni unice. Polipii multipli sunt prezenți doar în categoriile foarte mici și mici, acest fapt poate indica fie o tendință de creștere diferențiată între polipii solitari și cei multipli, fie un proces patologic distinct. De asemenea, polipii multipli, fiind mai frecvent de dimensiuni mici, ar putea necesita o strategie diferită de supraveghere și tratament față de polipii solitari, care pot crește mai mult și pot avea un risc mai mare de transformare malignă.

După localizare, au predominat pacienții cu polipii situați la nivelul hemicolonului stâng – n=109(61.2%, 95%CI: 60.7-77.0). Ca repartizare a acestora pe segmente anatomice, cei mai mulți s-au situat la nivelul colonului sigmoid în 35.9% (n=64), urmați de cei de la nivelul rectului în 15.2% (n=27) și colonului descendent în 10.1% (n=18) cazuri (figura 16).

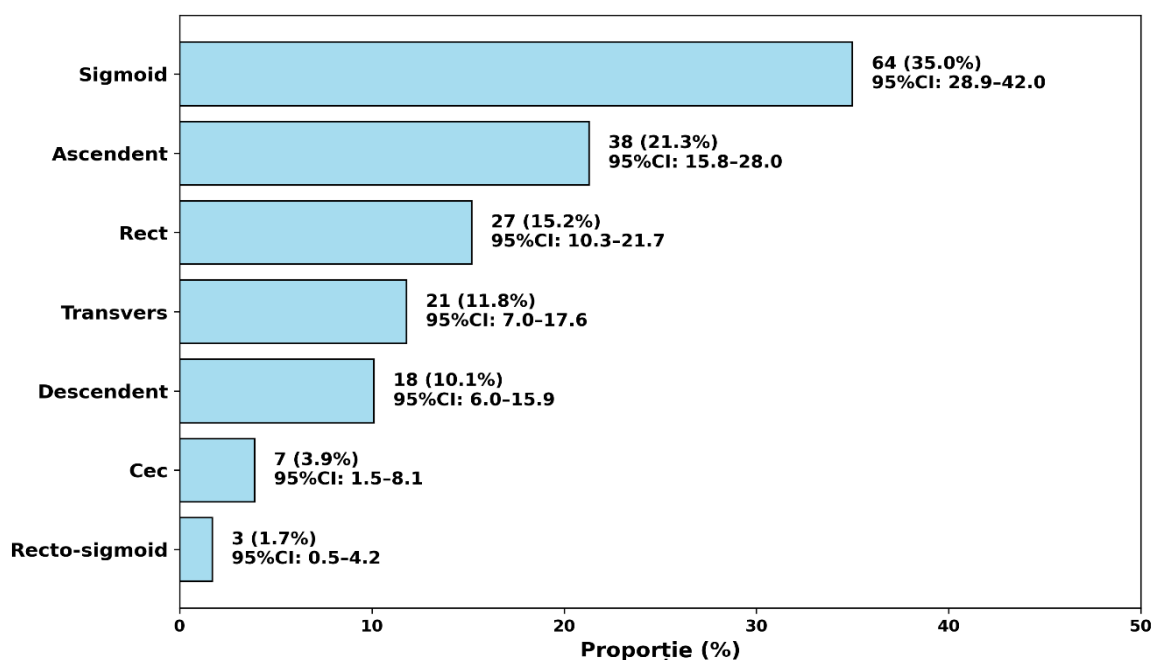


Figura 16. Distribuția polipilor în raport cu localizarea anatomică, abs(%)

Distribuția polipilor în funcție de localizare evidențiază o predominanță clară a segmentului sigmoid, care a concentrat 35% din cazuri ($n=64$, 95%CI: 28.9-42), urmat de colonul ascendent cu 21.3% ($n=38$, 95%CI: 15.8-28) și rectul cu 15.2% ($n=27$, 95%CI: 10.3-21.7). Localizările la nivelul colonului transvers și descendent au avut frecvențe intermediare, de 11.8% și, respectiv 10.1%, în timp ce afectarea cecului și a joncțiunii recto-sigmoidiene a fost rară, sub 5%. Această distribuție evidențiază o concentrare majoră a leziunilor în segmentele distale ale colonului, cu implicații directe asupra strategiei de screening și a abordării endoscopice. Intervalele de încredere relativ înguste pentru principalele localizări sugerează o estimare robustă și o distribuție stabilă a cazurilor în lotul analizat. Distribuția leziunilor primare colonice a variat semnificativ statistic ($p<0.001$) în raport de dimensiunea și localizarea polipilor, dimensiunea maximă fiind determinată la nivelul recto-sigmoidului (tabelul 16). Polipii cei mai mari (10.2 ± 0.5 mm) s-au situat la nivelul hemicolonului stâng.

Tabelul 16. Distribuția asociativă a polipilor în raport cu dimensiunea și localizarea acestora

Localizare	Dimensiune (abs)(%, 95%CI:)			Test statistic χ^2 Monte Carlo	OR (mari în segment vs restul colonului (95%CI:))
	foarte mici	mici	mari (referinta)		
cecoascendent	23(51.1%, 36.6-65.5)	21(46.7%, 32.5-61.4)	1(2.2%, 0.1-11.8)	$\chi^2=39.2$ df=8 $p<0.001$	0.1 (0.02-0.9) $p=0.041$
transvers	5(23.8%, 10.6-45.1)	14(66.7%, 45.4-82.8)	2(9.5%, 2.6-28.9)		0.5 (0.1-2.4) $p=0.39$
descendent	9(50%, 29.0-71.0)	4(22.2%, 9.0-45.2)	5(27.8%, 12.5-50.9)		2.9 (0.9-9.2) $p=0.058$
sigmoid	31(46.3%, 34.8-58.2)	27(40.3%, 29.3-52.4)	9(13.4%, 7.1-23.7)		0.9 (0.4-2.0) $p=0.76$
rect	6(22.2%, 10.6-40.8)	7(25.9%, 13.2-44.7)	14(51.9%, 34.0-69.4)		8.6 (3.5-21.3) $p<0.001$

Raporturile de șanse în tabelul 16 au fost estimate prin compararea probabilității de apariție a polipilor mari la nivelul fiecărui segment colonic față de restul colonului, după recodificarea variabilei dimensionale într-o variabilă binară (polipi mari vs polipi mici/foarte mici). Această abordare a permis evaluarea riscului relativ de dezvoltare a formațiunilor voluminoase în funcție de localizare. Analiza a evidențiat diferențe semnificative între segmentele colonului ($\chi^2=39.2$, $df=8$, $p<0.001$). Astfel, la nivelul rectului s-a constatat cea mai mare probabilitate de apariție a polipilor mari (OR=8.6, 95%CI: 3.5-21.3, $p<0.001$), sugerând o asociere puternică între această localizare și dimensiunile polipoidale crescute. În contrast, localizarea ceco-ascendentă a fost asociată cu o probabilitate semnificativ mai redusă de polipi mari (OR=0.1, 95%CI: 0.02-0.9, $p=0.041$). Pentru segmentele transvers, descendent și sigmoid nu s-au evidențiat asocieri semnificative statistice ($p=0.39$, $p=0.058$, $p=0.76$) deși la nivelul colonului descendent s-a observat o tendință de asociere (OR=2.9, $p=0.058$). Aceste rezultate sugerează existența unor particularități biologice și mecanice locale care pot influența creșterea polipilor, precum staza fecală prelungită, expunerea diferită la metaboliți biliari și caracteristicile distincte ale mucoasei rectale. Din punct de vedere clinic, predominanța polipilor mari la nivel rectal are implicații importante asupra strategiei de screening și supraveghere endoscopică, având în vedere riscul crescut de displazie avansată și transformare malignă asociat leziunilor de dimensiuni mari.

În ceea ce privește tipul histologic, majoritatea au fost de tip neoplazic, predominând polipii adenomatoși tubulari – 162(91%, 95%CI: 86.0-94.5), urmați de cei hiperplastici – 12(6.75%, 95%CI: 3.5-11.9) și cei tubulo-viloși – 4(2.25%, 95%CI: 0.6-5.6) (figura 17).

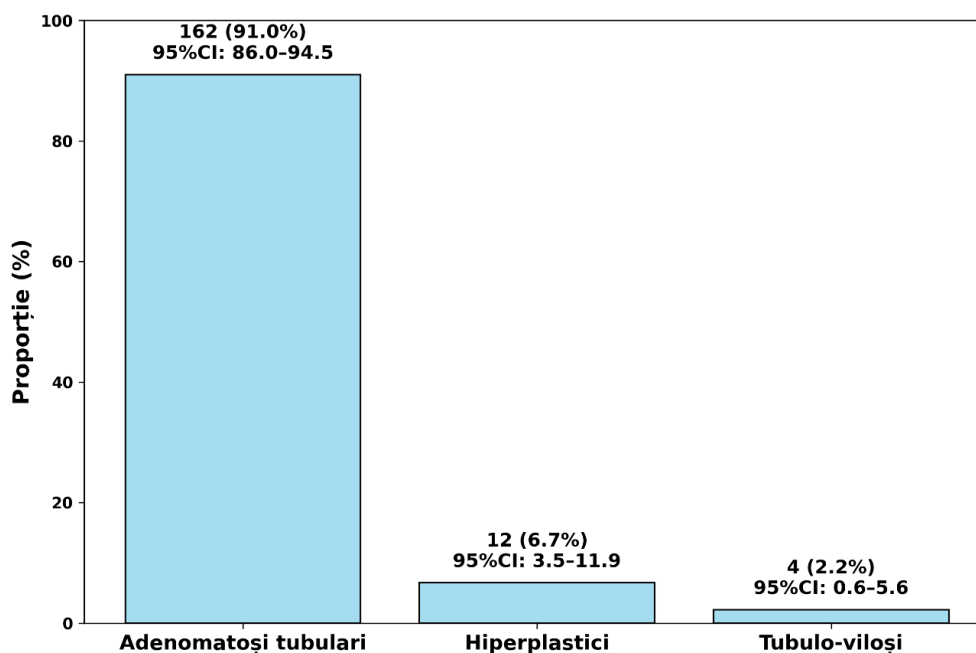


Figura 17. Tipul histologic al leziunilor colonice premaligne la pacienții incluși în studiu, abs(%)

Distribuția tipurilor histologice evidențiază o predominanță netă a adenoamelor tubulare, care au reprezentat 91% din totalul leziunilor analizate (n=162, 95%CI: 86-94.5). Polipii hiperplastici au fost identificați într-o proporție semnificativ mai redusă, de 6.7% (n=12, 95%CI: 3.5-11.9), iar formațiunile tubulo-viloase au constituit doar 2.2% din cazuri (n=4, 95%CI: 0.6-5.6). Această distribuție subliniază dominanța clară a adenoamelor tubulare în lotul studiat. Intervalele de încredere relativ înguste pentru categoria predominantă indică o estimare stabilă și o omogenitate crescută a lotului analizat. În ansamblu, rezultatele susțin rolul central al adenoamelor tubulare în patologia colorectală evaluată.

Cei mai frecvenți polipi adenomatoși tubulari (n=86) au fost de dimensiuni foarte mici, cei tubulo-viloși (n=4) au fost de dimensiuni mari, iar polipii hiperplazici (n=12) au fost în proporție egală – mici și mari (tabelul 17).

Tabelul 17. Distribuția asociativă a polipilor în raport de dimensiune și tipul histologic

Tipul histologic	Dimensiune (abs)(%, 95%CI:)			Test statistic χ^2 Monte Carlo	OR (mari într-un tip histologic vs restul (95%CI:))****
	foarte mici	mici	mari (referinta)		
adenomatos tubular	86(53.1%, 45.5-60.6)	55(34.0%, 27.1-41.7)	21(12.9%, 8.7-18.9)	$\chi^2=35.5$ df=4 p<0.001	0.42 (0.2-0.7)* p=0.002
tubulo-vilos	- (0.0-49.0)	- (0.0-49.0)	4(100%, 51.0-100.0)		19.6 (3.1- ∞)** p<0.001
hiperplazic	- (0.0-24.2)	6(50.0%, 25.4-74.6)	6(50.0%, 25.4-74.6)		3.2 (1.1-9.5)*** p=0.041
Total	86(48.3%, 41.1-55.6)	61(34.3%, 27.7-41.6)	31(17.4%, 12.5-23.8)		
*polipi mari adenomatoși tubulari vs restul; ** tubulo-viloși vs restul; ***hiperplazici vs restul ****calculat cu corectia Haldane–Anscombe, din cauza celulei „0”ceea ce face imposibilă estimarea clasică OR					

Raporturile de șanse din tabelul 17 au fost estimate prin recodificarea dimensiunii polipilor într-o variabilă binară (polipi mari vs polipi mici/foarte mici) și compararea fiecărui tip histologic cu restul categoriilor, utilizând o abordare *one-vs-rest*. În situațiile în care au existat celule cu frecvență zero, calculul OR a fost realizat prin aplicarea corecției Haldane–Anscombe, pentru a permite estimarea stabilă a raportului de șanse. Analiza a evidențiat diferențe semnificative între tipurile histologice ($\chi^2=35.5$, p<0.001), cu o probabilitate semnificativ crescută de polipi mari în cazul leziunilor tubulo-viloase (OR=19.6, p<0.001) și hiperplastice (OR=3.2, p=0.041), în timp ce adenoamele tubulare au prezentat un risc semnificativ mai scăzut (OR=0.42, p=0.002). Din punct de vedere practic, aceste rezultate sugerează că tipul histologic reprezintă un indicator important al potențialului de creștere tumorală, având implicații directe în stratificarea riscului, alegerea tehnicii endoscopice și stabilirea intensității monitorizării postpolipectomie.

Displazia este o alterare celulară adaptativă patologică, care reprezintă un proces patologic manifestat prin tulburări pronunțate ale proliferării și diferențierii epitelului cu dezvoltarea atipiei celulare și dereglării histoarhitectonicii acestuia. Aceasta presupune variația mărimii și formei celulelor, creșterea volumului nucleelor care devin în același timp neregulați și hiperchromi, bulversarea stratificării, disproporție între straturi, dediferențieri și depolarizări celulare, aranjament dezordonat al celulelor în grosimea epitelului. În funcție de severitatea acestor modificări displazia poate fi ușoară, moderată și severă.

Tendința actuală, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2019, este de a clasifica aceste displazii, utilizând un sistem cu două grade: displazie de grad scăzut (displazie ușoară și moderată) și displazie de grad înalt (*low-grade and high-grade dysplasia*). Din totalitatea formațiunilor polipoidale depistate în timpul examenului colonoscopic, a fost posibil de efectuat examinarea histopatologică în 178(73.2%) cazuri, iar în 65(26.8%) cazuri cu polipi multipli – formațiunile excizate au fost de dimensiuni foarte mici și nu s-a reușit extragerea acestora totalmente din lumenul colonic. Raportată la totalul de 243 polipi excizați, displazia ușoară a fost identificată în 43,6% cazuri (n=106, 95%CI: 37.5-49.9), displazia moderată în 19.8% (n=48, 95%CI: 15.3-25.1), iar displazia de grad înalt în 9.9% cazuri (n=24, 95%CI: 6.7-14.4).

Conform regupării OMS (2019) displazia de grad scăzut a predominat, fiind prezentă în 63.4% cazuri (n=154, 95%CI: 57.1-69.3), comparativ cu displazia de grad înalt – 9.9% (95%CI: 6.7-14.4). Intervalele de încredere de 95% nu se suprapun între categoriile principale de displazie, evidențiind diferențe reale și stabile din punct de vedere statistic între gradele de displazie. Lărgimea relativ redusă a intervalelor pentru displazia de grad scăzut indică o estimare precisă și o distribuție omogenă a cazurilor, în timp ce intervalele mai largi asociate displaziei de grad înalt reflectă o frecvență mai redusă a acesteia, dar cu semnificație clinică importantă. Aceste date susțin robustețea estimărilor și confirmă predominanța formelor cu risc scăzut în lotul analizat.

În figura 18 sunt ilustrate aspectele histopatologice reprezentative ale principalelor forme morfopatologice ale leziunilor premaligne identificate în lotul de pacienți analizat. Imaginile microscopice ilustrează modificările structurale și arhitecturale specifice fiecărui tip lezional, incluzând variații ale organizării glandulare, gradul de atipie citologică, raportul nucleu/citoplasmă, precum și alterările polarității celulare. Aceste caracteristici reflectă heterogenitatea histologică a leziunilor premaligne colorectale și subliniază complexitatea proceselor de transformare epitelială implicate în carcinogeneza colorectală.

Reprezentările histopatologice evidențiază diferențele dintre leziunile cu displazie de grad scăzut și cele cu displazie de grad înalt, oferind informații relevante privind severitatea modificărilor tisulare și riscul asociat de progresie neoplazică. Totodată, imaginile constituie un suport vizual esențial pentru validarea clasificării histologice utilizate în cadrul studiului, facilitând

corelarea criteriilor morfologice cu datele clinice și endoscopice. Prin integrarea acestor elemente, figura 18 contribuie la o înțelegere mai aprofundată a spectrului lezional premalign din patologia colorectală și susține fundamentarea conduitei diagnostice și terapeutice diferențiate.

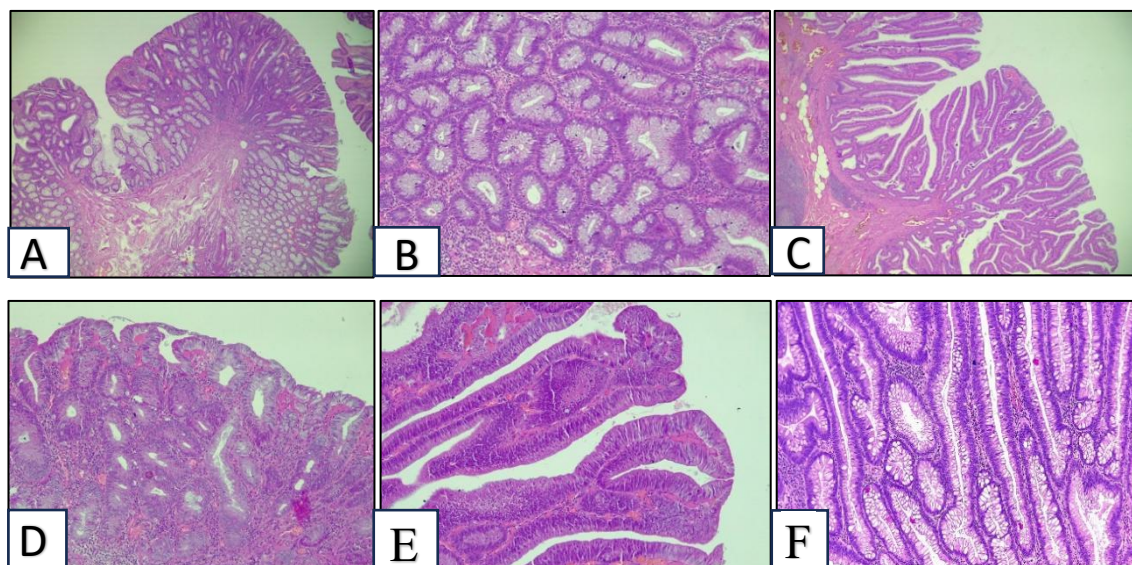


Figura 18. Subtipuri morfologice ale adenoamelor convenționale conform clasificării OMS (2019):

A, B – adenom tubular cu displazie epitelială moderată (colorație HE, $\times 100$; $\times 200$); C – adenom vilos cu displazie epitelială moderată (colorație HE, $\times 200$); D – adenom tubular cu displazie epitelială înaltă (colorație HE, $\times 200$); E – adenom tubulo-vilos cu displazie epitelială înaltă (colorație HE, $\times 200$); F – adenom tubulo-vilos cu displazie epitelială joasă (colorație HE, $\times 200$)

În lotul polipilor cu displazie ușoară ($n=154$), distribuția dimensională a evidențiat predominanța polipilor foarte mici (55.8%, 95%CI: 46.5-64.7) și a celor mici (39%, 95%CI: 30.1-48.6), în timp ce polipii mari au fost rar întâlniți (5.2%, 95%CI: 2.3-10.7). În contrast, în grupul polipilor cu displazie severă ($n=24$), aproape toate leziunile au fost de dimensiuni mari (95.8%, 95%CI: 82.7-99.2), cu o reprezentare minimă a polipilor mici (4.2%, 95%CI: 0.7-21.1) și absența completă a polipilor foarte mici. Analiza statistică a evidențiat o asocierie semnificativă între dimensiunea polipilor și gradul de displazie, confirmată prin testul χ^2 , demonstrând că dimensiunea crescută a polipilor este strâns corelată cu displazia severă. Aceste rezultate susțin valoarea dimensiunii polipului ca marker predictiv important al severității displazice și subliniază necesitatea monitorizării atente și a rezecției complete a leziunilor voluminoase pentru prevenirea progresiei neoplazice. Această distribuție diferențiată este ilustrată în figura 19.

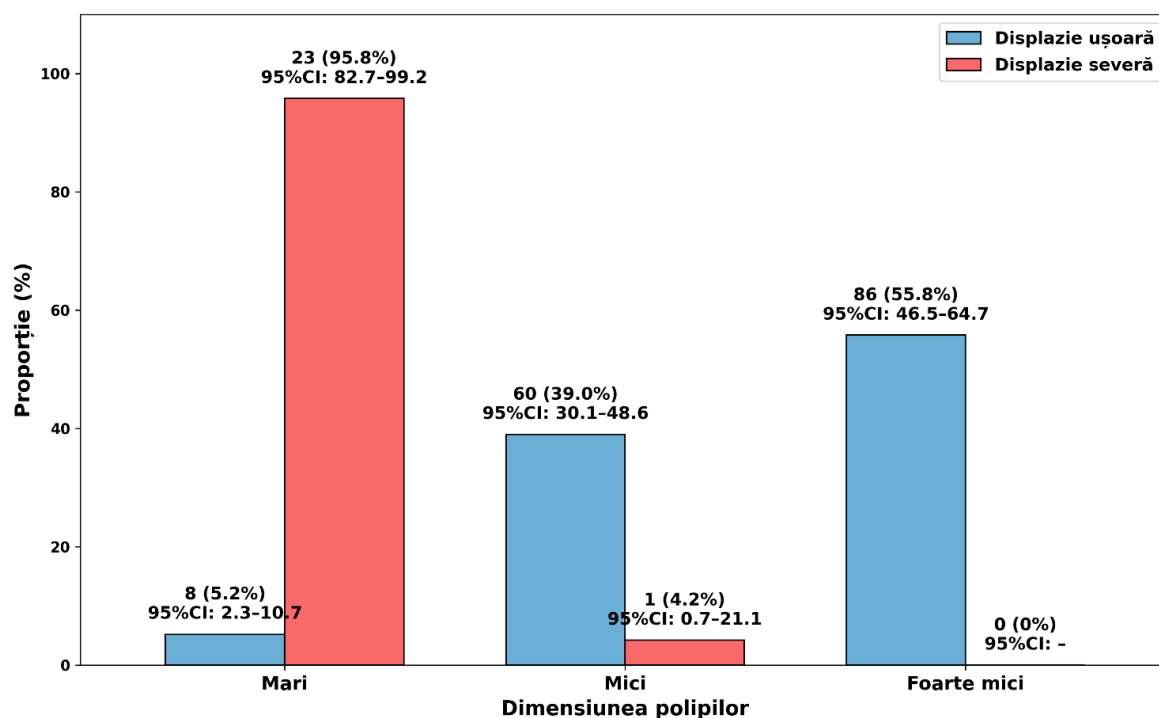


Figura 19. Distribuția polipilor în raport de dimensiune și gradul acestora de displazie la pacienții incluși în studiu, abs(%)

Pentru a analiza corelațiile dintre formațiunile polipoidale colonice s-au stabilit variabile relevante la nivelul subiecților investigați. Atât în cazul polipilor solitari, cât și al celor multipli, s-a observat o frecvență crescută a leziunilor cu displazie de grad scăzut, conform datelor prezentate în tabelul 18.

Tabelul 18. Distribuția în funcție de gradul de malignizare al polipilor și numărul acestora

Tipul displaziei	Polip solitar (abs)(%, 95%CI:)	Polipi multipli (abs)(%, 95%CI:)	Total (abs,%)	Test statistic χ^2 Monte Carlo	OR (95%CI:) polipi multipli la displazie severă vs ușoară
De grad scăzut	116(75.3%, 68.0-81.4)	38(24.7%, 18.6-32.0)	154(86.5%)	$\chi^2=42.9$ df=1 p<0.001	147.1 (8.6-2508) *
De grad înalt	- (0.0-13.8)	24(100.%, 86.2-100)	24(13.5%)		
Total (abs,%)	116(65.1%, 57.9-71.7)	62(34.9%, 28.3-42.1)	178(100%)		
* calculat cu corecția Haldane–Anscombe, din cauza celulei „0” ceea ce face imposibilă estimarea clasică OR					

Asocierea aparentă dintre polipii multipli și gradul înalt de displazie poate fi explicată prin particularitățile lotului analizat, alcătuit preponderent din pacienți simptomatici. Aceștia sunt investigați mai frecvent și mai precoce, ceea ce favorizează identificarea leziunilor cu potențial biologic crescut. În acest context, rezultatele pot reflecta un bias de selecție, mai degrabă decât o relație cauzală directă între numărul polipilor și severitatea displaziei. Analiza distribuției tipului de displazie în funcție de caracterul polipilor a evidențiat diferențe statistice semnificative. În cazul displaziei de grad scăzut, polipii au fost predominant solitari (75.3%, 95%CI: 68.0-81.4), în timp ce displazia de grad înalt a fost identificată exclusiv în contextul polipilor multipli (100%, 95%CI:

86.2-100). Testul χ^2 cu simulare Monte Carlo a demonstrat o asociere semnificativă între tipul displaziei și caracterul polipilor ($\chi^2=42.9$, $df=1$, $p<0.001$). Raportul șanselor a indicat o probabilitate semnificativ crescută pentru prezentarea multiplă a polipilor cu displazie de grad înalt (OR=147.1, 95%CI: 8.6-2508).

Cel mai frecvent, polipii cu displazie de grad scăzut s-au situat la nivelul colonului sigmoid și celui cecoascendent. Cei mai frecvenți polipi cu displazie severă s-au situat la nivelul colonului sigmoid și rect (tabelul 19).

Tabelul 19. Distribuția asociativă a polipilor în raport de localizare și tipul displaziei

Tipul displaziei	Localizare (abs)(%, 95%CI:)					Total (abs,%)
	Cec și ascendent	transvers	descendent	sigmoid	rect	
Grad scăzut	42(27.3%, 20.8-34.9)	17(11.0%, 7.0-16.9)	16(10.4%, 6.6-15.9)	58(37.7%, 30.4-45.6)	21(13.6%, 9.1-19.9)	154 (86.5%)
Grad înalt	3(12.5%, 4.3-31.0)	4(16.7%, 6.7-36.4)	2(8.3%, 2.3-25.9)	9(37.5%, 21.2-57.3)	6(25.0%, 12.1-45.0)	24 (13.5%)
OR (95%CI:)	0.4 (0.11-1.28)	2.01 (0.63-6.39)	0.9 (0.19-4.15)	1.2 (0.48-2.89)	2.12 (0.75-6.03)	-
Test statistic χ^2 Monte Carlo	$\chi^2=1.58$ $df=1$ $p=0.21$	$\chi^2=1.03$ $df=1$ $p=0.31$	$\chi^2=0.02$ $df=1$ $p=0.88$	$\chi^2=0.14$ $df=1$ $p=0.71$	$\chi^2=2.69$ $df=1$ $p=0.10$	
Total (abs,%)	45(25.3%)	21(11.8%)	18(10.1%)	67(37.6%)	27(15.2%)	178 (100%)

Raportul de șanse a fost estimat pentru fiecare localizare colonică prin compararea probabilității apariției displaziei de grad înalt față de displazia de grad scăzut, utilizând ca referință restul localizărilor. Pentru fiecare segment anatomic s-a construit un tabel de contingență 2×2, în care prezența displaziei de grad înalt a fost comparată cu displazia de grad scăzut, iar localizarea analizată a fost raportată la toate celelalte segmente colonice cumulate. OR-ul a fost calculat ca raport al șanselor de apariție a displaziei de grad înalt în segmentul respectiv față de șansa acesteia în celelalte localizări. Analiza asocierii dintre gradul displaziei și localizarea anatomică a formațiunilor polipoide a fost realizată prin testul χ^2 cu simulare Monte Carlo, având în vedere frecvențele reduse în anumite subgrupuri. Analiza distribuției gradului de displazie în funcție de localizarea colonică a arătat o predominanță netă a displaziei de grad scăzut (86.5%), comparativ cu displazia de grad înalt (13.5%). La nivelul cecului și colonului ascendent, displazia de grad înalt a fost mai rar întâlnită (12.5%), cu un OR de 0.4 (95%CI: 0.11-1.3), fără semnificație statistică ($p=0.21$). În colonul transvers și sigmoid s-au observat valori ușor crescute ale OR (2.01 și respectiv 1.2), însă fără atingerea pragului de semnificație statistică ($p=0.31$ și respective $p=0.71$). La nivel rectal, deși displazia de grad înalt a fost relativ mai frecventă (25.%), asocierea nu a fost semnificativă statistic (OR=2.12, 95%CI: 0.75-6.03, $p=0.10$). Per ansamblu, analiza χ^2 cu simulare

Monte Carlo nu a evidențiat o relație semnificativă între localizarea leziunii și gradul displaziei, sugerând o distribuție relativ omogenă a severității histologice la nivelul colonului.

Analiza în funcție de rezultatul histologic al polipilor și gradul de malignizare al acestora relevă că pentru toate tipurile histologice s-au înregistrat polipi cu displazie de grad scăzut, iar doar pentru polipii tubulo-adenomatoși și respectiv tubulo-viloși, s-au înregistrat polipi cu grad înalt de displazie (tabelul 20).

Tabelul 20. Distribuția asociativă a polipilor în raport de tipul histologic și tipul displaziei

Tipul displaziei	Tipul histologic (abs)(%, 95%CI:)			Total (abs,%)	Test statistic χ^2 Monte Carlo
	Adenomatoși tubulari*	Tubulo-viloși**	Hiperplazici***		
De grad scăzut	140(90.9%, 85.3-94.6)	2(1.3%, 0.4-4.6)	12(7.8%, 4.5-13.2)	154(86.5%)	$\chi^2=8.21$ df=2 p=0.12
De grad înalt	22(91.7%, 74.2-97.7)	2(8.3%, 2.3-25.9)	- (0.0-13.8)	24(13.5%)	
OR(95%CI:) ****	0.8 (0.3-2.2)	7.1 (0.9-54.1)	0.14 (0.008-2.4)	-	
Total (abs,%)	162(91%, 85.9-94.4)	4(2.2%, 0.9-5.6)	12(6.8%, 3.9-11.4)	178(100%)	
*polipi adenomatoși tubulari vs restul; ** tubulo-viloși vs restul; ***hiperplazici vs restul ****calculat cu corecția Haldane–Anscombe, din cauza celulei „0” ceea ce face imposibilă estimarea clasică OR					

Analiza relației dintre tipul histologic al polipilor și gradul displaziei a evidențiat o predominanță netă a polipilor adenomatoși tubulari, aceștia reprezentând 91% din totalul leziunilor analizate. În cadrul displaziei de grad scăzut, polipii adenomatoși tubulari au fost prezenți în 90.9% din cazuri, în timp ce polipii tubulo-viloși și hiperplazici au avut frecvențe mult mai reduse (1.3%, respectiv 7.8%). În cazul displaziei de grad înalt distribuția a fost similară, cu o predominanță a polipilor adenomatoși tubulari (91.7%), urmați de cei tubulo-viloși (8.3%), fără identificarea polipilor hiperplazici în acest subgrup. Analiza statistică globală nu a evidențiat o asociere semnificativă între tipul histologic și gradul displaziei (χ^2 Monte Carlo=8.21, df=2, p=0.12). Raportul de șanse a fost calculat prin comparația fiecărui tip histologic cu restul categoriilor, utilizând corecția Haldane–Anscombe, necesară din cauza prezenței celulelor cu frecvență zero, care împiedică estimarea clasică a OR. Astfel, pentru polipii adenomatoși tubulari s-a obținut un OR de 0.8 (95%CI: 0.3-2.2), indicând lipsa unei asocieri semnificative cu displazia de grad înalt. Polipii tubulo-viloși au prezentat un OR crescut (7.1, 95%CI: 0.9-54.1), sugerând o tendință spre asociere cu displazia severă, însă fără atingerea pragului de semnificație statistică. În cazul polipilor hiperplazici OR-ul a fost subunitar (0.14, 95%CI: 0.008-2.4), reflectând un risc scăzut de displazie înaltă, dar cu intervale largi de încredere datorate numărului redus de cazuri. Analiza histopatologică a formațiunilor tumorale, pe lângă confirmarea malignității, aduce informații

importante pentru stabilirea conduitei terapeutice, integrarea într-un grup de risc ce îi conferă pacientului un anumit prognostic.

Pentru a rezuma acest capitol, trebuie de menționat că în cadrul studiului am evidențiat numărul de formațiuni polipoide colonice depistate, forma, dimensiunea, localizarea, structura histologică a acestora, de asemenea diverse caracteristici analizate prin metodele oferite de programele statistice. S-a urmărit cuantificarea formațiunilor premaligne colonice identificate într-un eșantion de pacienți internați într-o unitate spitalicească, prezentându-se cu simptomatologii variate. Studiul nu s-a desfășurat pe un lot populațional asimptomatic, ci exclusiv pe pacienți internați în secțiile chirurgicale. Din totalul polipilor identificați, a fost evidențiat raportul dintre cazurile de tumori maligne și leziunile premaligne, care, prin excizie, pot contribui la prevenirea dezvoltării CCR. Analiza corelațiilor dintre caracteristicile polipilor este esențială pentru optimizarea strategiilor de diagnostic și tratament. Identificarea tipajelor de distribuție și a factorilor asociați cu displazia de grad înalt permite o stratificare mai precisă a riscului pacienților. Corelarea dintre dimensiunea polipilor și severitatea displaziei poate ghida recomandările de monitorizare și excizie profilactică. Cunoașterea faptului că polipii multipli, localizați în recto-sigmoid au un risc crescut de displazie de grad înalt ajută la personalizarea protocoalelor de supraveghere colonoscopică. Polipii adenomatoși tubulari fiind cei mai frecvenți și având un potențial de transformare malignă, justifică o supraveghere mai atentă față de polipii hiperplazici. Descrierea corelațiilor dintre caracteristicile polipilor colorectali este esențială pentru identificarea pacienților cu risc crescut, optimizarea strategiilor de screening și tratament, precum și prevenirea progresiei spre neoplasm.

4. ATITUDINEA CURATIVĂ DIFERENȚIATĂ ÎN NEOFORMAȚIUNILE COLONICE

4.1. Principiile și caracteristica metodelor de tratament

Este cunoscut conceptul care susține că identificarea și înlăturarea NPC localizate la nivelul rectului și colonului reprezintă un gest terapeutic, dar în același timp și unul profilactic, care permite prevenția apariției CCR.

Pentru a preveni progresia leziunilor premaligne către CCR sunt aplicate metode terapeutice variate menite să distrugă formațiunea polipoidă. În situația polipilor de dimensiuni reduse una dintre tehnicile frecvent utilizate este coagularea prin metoda „*hot biopsy*”, care presupune efectuarea unei biopsii urmate de electrocoagulare locală, contribuind astfel la excizia completă și controlul histopatologic al leziunii [161, 162]. În cazul polipilor de dimensiuni mari recoltarea în întregime pentru examinarea histopatologică adecvată necesită metode care să permită rezecția în totalitate a acestora. Prin urmare, tratamentul formațiunilor polipoide poate implica atât tehnici endoscopice, cât și metode chirurgicale de rezecție. Alegerea metodei optime se bazează pe indicații clinice clare.

În cadrul prezentei cercetări alegerea metodei de tratament la fiecare pacient s-a făcut individualizat. Tehnicile de polipectomie s-au extins în paralel cu progresele în imagistica endoscopică și diversitatea accesoriilor endoscopice. Un factor important în alegerea metodei a reprezentat localizarea, dimensiunea NPC-urilor și vizualizarea pe periferie a marginilor neoplaziei. Excizia polipilor colonici pe cale endoscopică, urmată de examinarea histopatologică a fragmentului rezecat, constituie metoda de referință în managementul leziunilor premaligne, având ca obiectiv prevenirea transformării maligne. Această abordare este considerată standardul de aur (figura 20). Rata de recurență la un an de la polipectomie este redusă, iar în cele mai multe cazuri, recurențele reflectă existența unor leziuni sincrone care nu au fost identificate în timpul colonoscopiei inițiale.

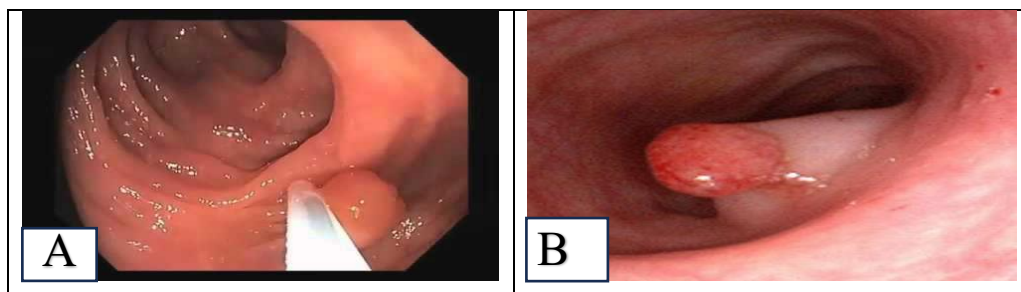


Figura 20. Polipectomie endoscopică: A – aplicarea pensei la baza polipului; B – polipul rezecat

Polipectomia endoscopică poate varia ca nivel de complexitate în funcție de morfologia, dimensiunea și localizarea formațiunilor. În general, polipii pediculați sau cei sesili de până la 2 cm pot fi excizați fără dificultate majoră. Totuși, leziunile de mari dimensiuni, cele care depășesc calibrul ansei de rezecție sau au un pedicul foarte lung și mobil, pot ridica provocări tehnice considerabile. Totodată, polipii localizați în zone greu accesibile, adică, imediat după pliurile colonice, pot deveni dificil de abordat din cauza peristaltismului fiziologic care îi face să „dispară” din câmpul vizual endoscopic. În astfel de situații este necesară o tehnică avansată și o experiență semnificativă din partea endoscopistului. Pentru leziunile cu potențial crescut de malignizare, după rezecție se recomandă marcarea locului prin injectare submucoasă cu un colorant special - „*tattooing*”, facilitând astfel identificarea ulterioară a zonei, fie pentru o reevaluare endoscopică, fie pentru o eventuală intervenție chirurgicală țintită [161, 163, 164].

În situația în care examenul histopatologic al fragmentului excizat evidențiază prezența unui focar de malignizare într-un polip, conduita terapeutică urmează principiile oncologice consacrate, cu încadrarea cazului în protocoalele oncologice de tratament. În aceste cazuri se impune evaluarea extensiei invaziei. Dacă celulele neoplazice se regăsesc la mai puțin de 2 mm față de marginea de rezecție, literatura de specialitate recomandă intervenția chirurgicală de tip radical. Totuși, există autori care susțin că în anumite condiții, în special când nu sunt prezenți alți factori de risc (invazie limfovasculară, diferențiere slabă, fragmentare a piesei), o rezecție endoscopică completă a mucoasei ar putea fi suficientă [165, 166]. În practica chirurgicală actuală, tratamentul polipilor malignizați se adaptează în funcție de localizarea acestora. Astfel, pentru leziunile situate la nivelul colonului drept, intervenția standard este hemicolectomia dreaptă, urmată de realizarea unei anastomoze primare. În cazul localizării pe colonul stâng, se efectuează rezecții segmentare cu anastomoză primară, precedate de identificarea exactă a poziției polipului. Pentru tumorile localizate în porțiunea joasă a rectului, care nu permit conservarea aparatului sfincterian și nu pot fi abordate prin intervenții cu păstrarea funcționalității, se impune amputația de rect cu colostomie terminală, în vederea asigurării unui tratament radical din punct de vedere oncologic [161, 167].

Riscul de transformare malignă a polipilor, fie solitari, fie multipli, a determinat cercetarea unor opțiuni medicamentoase de tratament în scop profilactic. Printre cele mai investigate substanțe s-au numărat antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), inclusiv administrarea aspirinei în doze ridicate. Studiile clinice efectuate până în prezent au indicat anumite beneficii potențiale ale acestor terapii în reducerea incidenței neoplasmelor colorectale, însă datele nu sunt suficient de concludente pentru ca aceste intervenții să fie recomandate ca standard terapeutic în prevenția malignizării polipilor [168].

În studiul actual, la pacienți s-au utilizat două metode diferite de tratament: **endoscopice** – polipectomie (n=170/66.7%, 95%CI: 60.7-72.2), disecție endoscopică de submucoasă (n=5/1.9%, 95%CI: 0.6-4.5) și **procedee rezecționale** (n=79/31%, 95%CI: 25.0-37.3) cu/sau fără aplicarea anastomozei primare. Structura intervențiilor chirurgicale pentru lotul integral de pacienți este prezentată în tabelul 21.

Tabelul 21. Amploarea și tipul intervențiilor chirurgicale efectuate la pacienții din lotul de cercetare

Tipul operației	Polipi solitary (abs)(%, 95%CI:)	Polipi multipli (abs)(%, 95%CI:)	Neoplasme (abs)(%, 95%CI:)	Lot integral (abs)(%, 95%CI:)
Polipectomie endoscopică	140(95.9%, 91.2-98.2)	30(93.8%, 79.2-98.9)	-	170(66.7, 60.7-72.2)
Disecție endoscopică de submucoasă	5(3.4%, 1.5-7.7)	-	-	5(1.9%, 0.8-4.5)
Rezecția anterioară de rect (Dixon)	1(0.7%, 0.1-3.8)	1(3.1%, 0.5-15.7)	15(19.5%, 12.3-29.4)	17(6.6%, 4.2-10.4)
Rezecție sectorală colon sigmoid	-	1(3.1%, 0.5-15.7)	11(14.3%, 8.1-23.9)	12(4.7%, 2.7-8.1)
Rezecție sectorală colon transvers	-	-	1(1.3%, 0.2-6.9)	1(0.4%, 0.1-2.2)
Colectomie subtotală	-	-	4(5.2%, 2.0-12.6)	4(1.6%, 0.8-4.0)
Hemicolectomie stângă	-	-	14(18.2%, 11.3-28.1)	14(5.5%, 3.4-8.9)
Hemicolectomie stângă + STEC	-	-	2(2.6%, 0.7-9)	2(0.8%, 0.2-2.8)
Hemicolectomie dreaptă	-	-	24(31.2%, 22.1-41.9)	24(9.4%, 6.4-13.6)
Operația Chircuță	-	-	3(3.9%, 1.3-10.8)	3(1.2%, 0.4-3.4)
Operația Hartmann	-	-	2(2.6%, 0.7-9)	2(0.8%, 0.2-2.8)
Refuz intervenție chirurgicală	-	-	1(1.3%, 0.2-6.9)	1(0.4%, 0.1-2.2)

Distribuția tipurilor de intervenții chirurgicale a evidențiat o asociere clar neuniformă cu tipul leziunii, reflectând diferențe semnificative în abordarea terapeutică. În cazul polipilor solitari și multipli polipectomia endoscopică a fost metoda dominantă, fiind utilizată în 95.9% din cazurile cu polipi solitari (95%CI: 91.2-98.2) și în 93.8% dintre polipii multipli (95%CI: 79.2-98.9), indicând o abordare minim invazivă adecvată leziunilor cu potențial scăzut. În contrast, lotul pacienților cu neoplasme a prezentat o distribuție mult mai heterogenă a tipurilor de intervenții, cu frecvențe semnificative pentru rezecția anterioară de rect (19.5%, 95%CI: 12.3-29.4), hemicolectomia dreaptă (31.2%, 95%CI: 22.1-41.9) și hemicolectomia stângă (18.2%, 95%CI: 11.3-28.1). Alte proceduri majore, precum colectomia subtotală sau operațiile tip Hartmann, au fost întâlnite exclusiv în grupul neoplazic, deși cu frecvență mai redusă. Asocierea dintre tipul intervenției chirurgicale și categoria lezională a fost evaluată prin testul χ^2 cu simulare Monte Carlo ($\chi^2=244.6$, $df=22$, $p<0.001$), metodă adecvată în prezența unor frecvențe reduse și a unei distribuții neuniforme a datelor. Absența unei distribuții uniforme a tipurilor de intervenție între grupuri, împreună cu intervalele de încredere care nu se suprapun între procedurile endoscopice și

cele chirurgicale majore, susțin existența unei asocieri clare între severitatea patologiei și gradul de complexitate al tratamentului chirurgical aplicat.

Tehnicile și rezultatele exciziei polipilor în timpul colonoscopiei sunt subiecte intens dezbătute. Aceste tehnici s-au extins în paralel cu progresele din imagistica endoscopică și diversitatea accesoriilor endoscopice. Ținem să menționăm, că la cei 170 pacienți ce au beneficiat de polipectomie, s-au constatat un număr de 243 formațiuni polipoide de diferite dimensiuni, tip histologic, grad de displazie, și au fost 140 solitari și 103 multipli, sincroni. În studiul doctoral, ca și frecvență au predominat polipii foarte mici în 128(52.7%, 95%CI: 46.4-58.9) cazuri, mici în 84(34.6%, 95%CI: 28.8-40.9) cazuri, iar polipii mari au reprezentat 12.8%(n=31, 95%CI: 9.1-17.6).

Toți cei 128(52.7%) de polipi foarte mici și 63(25.9%) dintre cei mici au fost excizați prin polipectomie cu *ansa rece*. Această tehnică este o metodă sigură de rezecție, deoarece bucla ansei prinde țesutul pe măsură ce se închide, câțiva milimetri de mucoasă normală din jurul polipului, urmată de captarea în bloc a acestuia, fără riscul de deteriorare a țesutului polipoid prin electrocauterizare (figura 21). De asemenea, polipii mici în mare parte au fost excizați prin această metodă, deoarece bucla ansei nu produce leziuni ale mucoasei și vaselor de sânge, comparativ cu *ansa la cald*. Astfel, scade riscul de sângerare și perforație, iar profilul de siguranță al rezecției este superior. Ansele utilizate pentru polipectomia *la rece* au diametrul buclei de 10 mm și diametrul sârmei rigide de 0.3 mm, iar timpul total al procedurii a fost semnificativ mai scurt comparativ cu *ansa la cald*. Pregătirea colonului înainte de colonoscopie a fost efectuată în staționarul chirurgical cu preparate pe bază de polietilenglicol sau sulfat într-o singură etapă (cu o zi preprocedural) sau în două etape (cu o zi preprocedural și în ziua procedurii endoscopice) și efectuarea clisterelor evacuatorii. Cel mai des a fost utilizată metoda de pregătire într-o singură etapă (tabelul 22).

Tabelul 22. Tipul pregătirii colonului pentru colonoscopie la subiecții incluși în studiu

Tipul de pregătire	Pacienții cu polipectomie cu <i>ansa la rece</i> (abs)(%, 95%CI:)	Pacienții cu polipectomie cu <i>ansa la cald</i> (abs)(%, 95%CI:)	Test statistic	OR (95%CI:)
O etapă	105(79.5%, 71.8-85.6)	27(20.5%, 14.4-28.2)	$\chi^2=1.23$ df=1 p=0.27	1.6 (0.7-3.6)
Două etape	27(71.1%, 55.7-83.1)	11(28.9%, 16.9-44.3)		
Total	132(77.6%, 70.8-83.2)	38(22.4%, 16.8-29.2)		

Analiza asocierii dintre tipul de pregătire și tipul polipectomiei a fost realizată prin testul χ^2 . Raportată la totalul fiecărui rând, polipectomia cu *ansa la rece* a predominat atât în pregătirea într-o etapă (79.5%, 95%CI: 71.8-85.6), cât și în cea în două etape (71.1%, 95%CI: 55.7-83.1), fără a se evidenția însă diferențe semnificative statistic între grupuri ($\chi^2=1.23$, df=1, p=0.27), ceea ce a condus la acceptarea ipotezei nule, conform căreia distribuția tipului de polipectomie este independentă de tipul de pregătire și nu diferă semnificativ între grupuri. Raportul șanselor a

indicat o probabilitate ușor crescută pentru utilizarea ansei *la rece* în pregătirea într-o etapă (OR=1.6, 95%CI: 0.7-3.6).

În figura 21 sunt reprezentate etape ale tehnicii de polipectomie cu ansa *la rece* efectuate la bolnavii incluși în studiu.

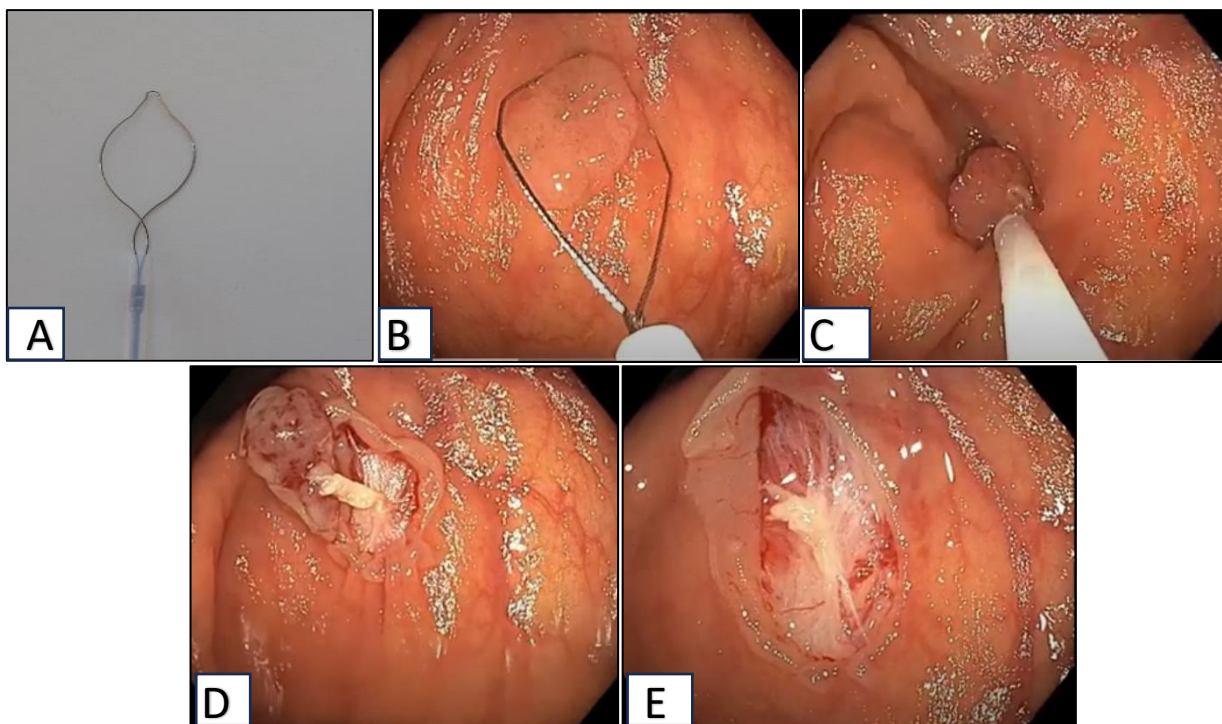


Figura 21. Polipectomie endoscopică cu ansa *la rece*: A – ansă endoscopică monofilament de 10 mm utilizată; B – aplicarea pensei la baza polipului; C – polipectomia propriu-zisă; D – polipul rezecat; E – locul de rezecție postpolipectomie

În alte situații clinice, 28(11.5%) polipi mici și 24(13.5%) polipi de dimensiuni mari au fost îndepărtați prin polipectomie cu ansa *la cald*, metodă indicată în vederea profilaxiei sângerării imediate sau tardive postpolipectomie. Această tehnică a permis rezecția completă a leziunii, urmată de recuperarea *în bloc* a piesei excizate, aspect esențial pentru evaluarea histopatologică corectă a marginilor de rezecție și aprecierea caracterului curativ al intervenției.

Utilizarea anselor diatermice este justificată în special în cazul polipilor cu pedicul larg sau cu bază de implantare extinsă, unde riscul hemoragic este mai pronunțat. Alegerea tipului de ansă și a dimensiunii acesteia s-a realizat în funcție de morfologia leziunii, localizarea colonică și diametrul polipului, cu scopul optimizării eficienței rezecției și reducerii complicațiilor asociate. Ansele endoscopice utilizate prezintă variații structurale și dimensionale, adaptate diferitelor contexte clinice, aspecte ilustrate în figura 22, care evidențiază diversitatea instrumentarului endoscopic implicat în realizarea polipectomiilor cu ansa *la cald*.

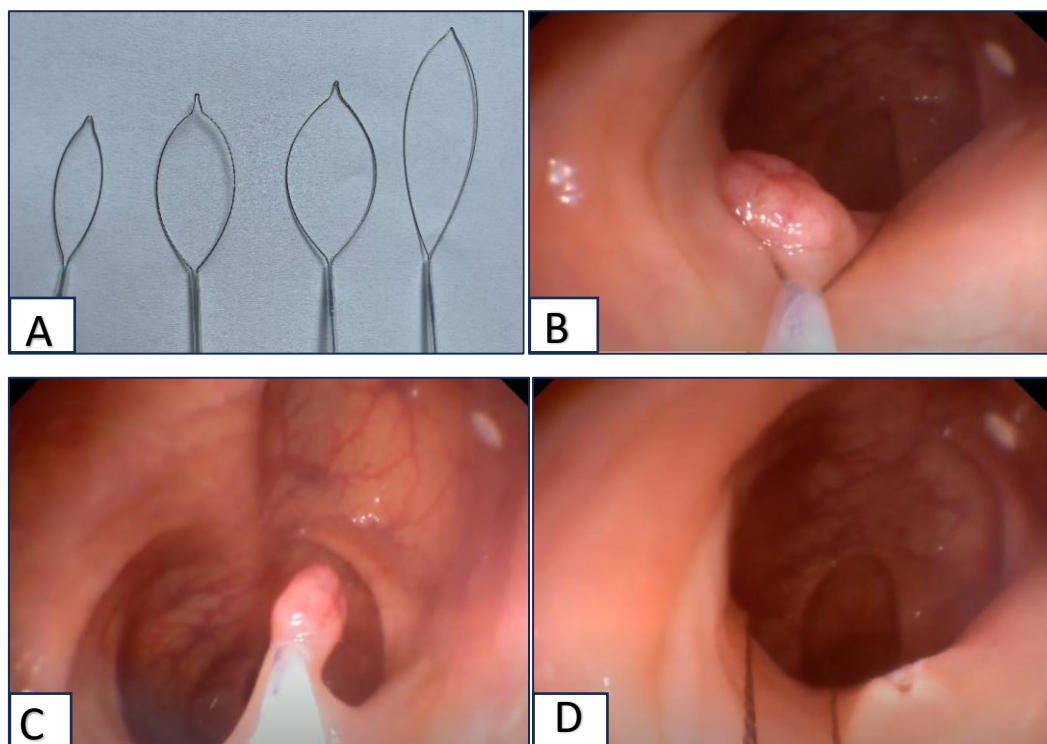


Figura 22. Polipectomie endoscopică cu ansa *la cald*: A – anse endoscopice de diferite dimensiuni; B – aplicarea pensei la baza polipului; C – polipectomia propriu-zisă; D – locul de rezecție postpolipectomie

Intervențiile chirurgicale deschise s-au practicat în cazurile când malignizarea polipilor era evidentă sau a fost confirmată histopatologic. Analizând datele expuse se observă că, opțiunea definitivă pentru o metodă endoscopică în cazul polipilor solitari, reprezintă majoritatea din lotul de pacienți cu NPC. Aceasta este determinată, într-un final și de datele obținute preoperator, ale căror informativitate are anumite limite, de care trebuie ținut cont. Trebuie de menționat, că stabilirea categorică a absenței malignizării neoplaștilor colonice, a fost posibil de precizat, doar, după efectuarea examenului histopatologic și microscopic minuțios.

Indicațiile terapeutice pentru polipii multipli provoacă discuții contradictorii până în prezent [169]. În studiul de față, în ceea ce privește rezolvarea cazurilor de polipi multipli, au fost practicate și implementate mai multe soluții terapeutice. La acest grup de pacienți indicațiile au fost individualizate, fiind determinate și stabilite în funcție de cunoașterea preoperatorie exactă a tipului histologic al polipilor. Dintre 32(12.5%, 95%CI: 9.0-17.2) pacienți cu polipi multipli, la 30(93.7%, 95%CI: 79.9-98.3) dintre pacienți s-a practicat polipectomie endoscopică, iar la alți 2(6.3%, 95%CI: 1.7-20.1) pacienți s-au practicat intervenții chirurgicale programate, adaptate la numărul, localizarea și gradul de malignizare a polipilor: un caz – rezecție sectorală de colon sigmoid și alt caz – rezecție rectosigmoidiană. Intervențiile chirurgicale realizate la acești pacienți au fost efectuate pentru polipi adenomatoși cu displazie de grad înalt.

Datele literaturii de specialitate menționează că tratarea unui bolnav cu polipi multipli prin rezecție de colon, nu poate fi considerată egală cu rezolvarea patologiei, care nu poate fi obținută decât prin colectomie totală, ceea ce nu este realizabil în toate cazurile. După orice intervenție care păstrează segmente de colon, este posibilă dezvoltarea ulterioară a unor polipi, care pot evolua spre malignizare – fie acești polipi existau, dar nu au fost diagnosticați în timpul primei intervenții chirurgicale, fie s-au dezvoltat ulterior [170]. Din aceste motive, pacienții cu polipi multipli, la care s-au practicat polipectomii sau rezecții segmentare de colon, necesită a fi monitorizați prin screening periodic, cu scopul depistării unor formațiuni omise sau a unei eventuale recidive de neoplazie.

4.2. Conduita diferențiată în neoformățiunile colonice în funcție de stadializare

Neoplaziile colorectale clasificate ca **stadiu 0** (*in situ*) sunt caracterizate prin prezența procesului tumoral limitat strict la mucoasa sau, cel mult, la submucoasa peretelui colonic, fără invazia muscularei proprii și fără evidențierea metastazelor ganglionare (N0). Neoplaziile colorectale încadrate în **stadiul I** (T1–T2, N0, M0) fiind considerate forme localizate ale bolii, s-au caracterizat prin extinderea limitată a tumorii la nivelul stratului submucos (T1) sau până la musculatura proprie a peretelui colonic (T2), fără evidențierea metastazelor ganglionare regionale și fără diseminare la distanță. Diagnosticul de neoplazie colonică în stadiul I s-a stabilit, de regulă, pe baza rezultatului histopatologic al polipului excizat pe cale endoscopică. În aceste cazuri, tratamentul endoscopic este considerat adecvat atunci când sunt respectate următoarele criterii: leziunea a fost complet îndepărtată, marginile de rezecție fiind complet analizate microscopic și nu au conținut celule tumorale, iar gradul de diferențiere tumorală a fost favorabil, adică bine (G1) sau moderat diferențiat (G2). În situațiile în care aceste condiții nu au fost îndeplinite, a fost necesară completarea tratamentului prin colectomie segmentară. Tratamentul chirurgical de primă intenție în cazul neoplaziilor colonice a constat în excizia segmentului de colon afectat împreună cu disecția ganglionară regională, cu scopul de a asigura o rezecție oncologică completă și de a permite stadializarea corectă a bolii.

În cazul proceselor incipiente considerate de stadiile 0 și I (n=175), opțiunile terapeutice au inclus atât tratamente endoscopice, cât și intervenții chirurgicale limitate, alegerea metodei fiind influențată de localizarea, dimensiunea și caracteristicile histopatologice ale leziunii. Tratamentul endoscopic la 178 bolnavi s-a bazat pe următoarele tehnici: polipectomie endoscopică (n=170), disecție endoscopică a submucoasei (n=5), care au fost indicate în cazul leziunilor superficiale. Tratamentul chirurgical tradițional a fost necesar doar în 3 cazuri, atunci când formațiunile colonice au prezentat dimensiuni mari cu caracteristici morfologice care le-au făcut inadecvate pentru rezecția completă pe cale endoscopică. În astfel de situații abordarea chirurgicală a asigurat

excizia completă a leziunii, permițând în același timp și evaluarea precisă a extensiei locale și regionale a bolii.

Similar s-a procedat și în cazul polipilor multipli. În cadrul studiului doctoral s-au înregistrat 32(12.5%, 95%CI: 9.0-17.2) pacienți cu polipi multipli: la 14(43.8%, 95%CI: 28.2-60.7) subiecți în timpul colonoscopiei fiind depistați câte 2 polipi, iar la 18(56.3%, 95%CI: 39.3-71.8) subiecți – trei și mai mulți polipi. Abordarea terapeutică a acestor situații clinice a inclus: polipectomie cu ansa *la rece* în 23 cazuri, cu ansa *la cald* în 7 cazuri. Doar la 2 pacienți polipectomia nu a fost posibilă (tip pediculat cu dimensiuni mari și displazie de grad înalt) și s-a decis la metoda chirurgicală, efectuându-se rezecție sectorală de sigmoid și rezecție recto-sigmoidiană.

În aceeași ordine de idei, am considerat oportună prezentarea unui caz clinic de neoplazie colorectală în stadiul 0, cu polipi colonici multipli, diagnosticat și tratat în cadrul clinicii de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”. Selectarea acestui caz are rolul de a ilustra aplicabilitatea practică a criteriilor diagnostice și terapeutice descrise anterior, precum și importanța identificării precoce a leziunilor neoplazice incipiente în contextul unei patologii polipoide extinse.

Cazul clinic prezentat evidențiază etapele procesului de diagnostic, de la identificarea endoscopică a polipilor colonici multipli și evaluarea caracteristicilor morfologice ale acestora, până la confirmarea histopatologică a neoplaziei intraepiteliale, corespunzătoare stadiului 0 conform clasificărilor actuale. Totodată, sunt reliefate aspectele decizionale privind conduita terapeutică, adaptată particularităților clinice și morfopatologice ale pacientului, cu accent pe abordarea minim invazivă și pe criteriile de selecție a tehnicii de rezecție.

Caz clinic: Pacientul M., b/71 ani, f/o nr. 2211189, a fost spitalizat în mod programat pentru tratament specializat, după ce a fost diagnosticat în ambulator prin colonoscopie cu polipi colonici multipli. Simptomatologia la spitalizare: disconfort abdominal, preponderent la nivelul flancului abdominal lateral stâng. Colonoscopia efectuată la spitalizare descrie: la distanța de 15 cm de la anus se determină o formațiune protruzivă pe bază lată 1x1.5 cm; la nivelul unghiului recto-sigmoidian se determină altă formațiune protruzivă pe bază lată 1x1 cm; la nivelul colonului ascendent – formațiune protruzivă pe bază lată 0.6x0.6 cm. S-a efectuat polipectomie multiplă prin diatermocoagulare. Hemostază stabilă (figura 23). Evoluția postoperatorie a decurs fără complicații și pacientul a fost externat la a 2 zi postoperator. Rezultatul histopatologic a celor trei formațiuni polipoide a relevat adenoame cu displazie moderată.

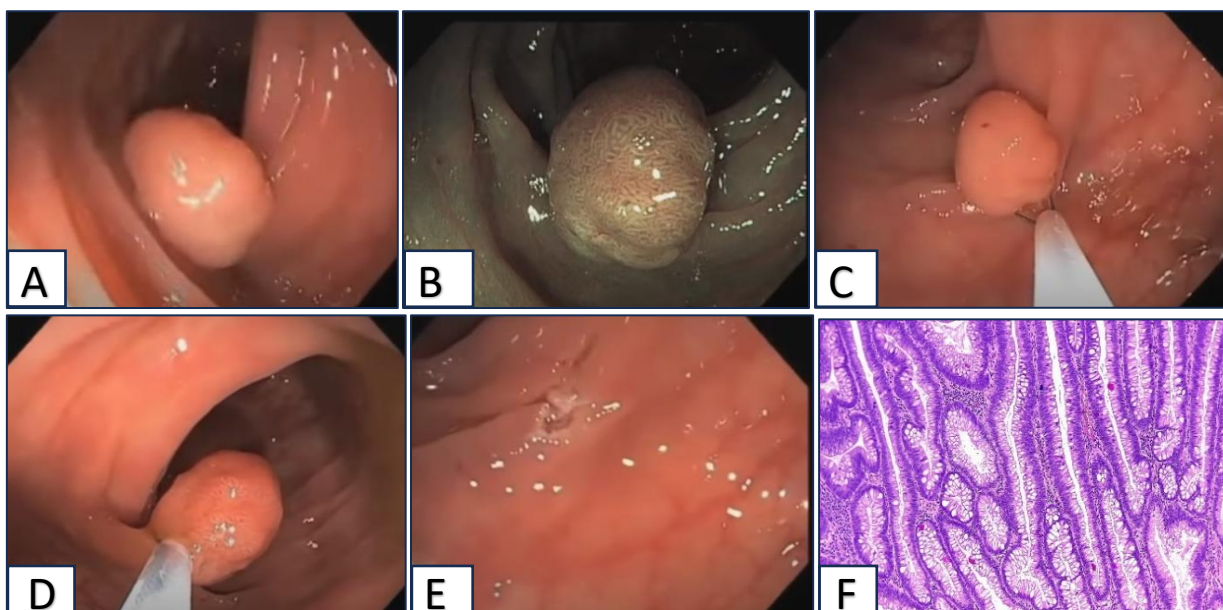


Figura 23. Etapele polipectomiei endoscopice: A – aspectul macroscopic al neoplaziei; B – aspectul NBI; C – pensarea formațiunii cu ansa endoscopică; D – polipectomie prin diatermocoagulare; E – aspectul final, cicatrice postrezețională; F – polip adenomatos cu displazie moderată (coloratie HE, $\times 100$)

Urmare a celor expuse anterior și drept exemplu de tratament endoscopic prin disecție de submucoasă colonică servește următorul caz clinic.

Caz clinic: Pacientul B., b/69 ani, f/o nr. 2005669, a fost spitalizat cu tabloul clinic de hemoragie digestivă inferioară timp de 6 zile. Cu 2 ani anterior (când a fost inclus în cercetare) a suportat rezecție sectorală de colon sigmoid cu aplicarea descendo-sigmoanastomozei termino-terminale, apendicectomie tactică, examenul histopatologic a relevat adenocarcinom colonic moderat diferențiat (G2). Examenul tomografic la spitalizare a depistat semne specifice unei formațiuni de volum al colonului sigmoid, cu 6 cm distal de linia anastomozei. Ulterior pacientul a fost supus colonoscopiei: la distanța de 15 cm de anus se determină o formațiune de volum de 1.5 cm, proeminentă în lumenul colonic, cu baza lată, palpator dură și cu prezența infiltrației adiacente; suprafață nodulară, în regim NBI cu semne de displazie. A fost prelevată biopsie. Rezultatul histopatologic a relevat adenocarcinom T1 N0 M0. Pacientul a fost programat pentru intervenție chirurgicală endoscopică – disecție endoscopică de submucoasă. Protocol operator nr.4: după infiltrarea și detașarea stratului submucos, s-a efectuat disecția endoscopică a submucoasei formațiunii de volum colonic prin diatermocoagulare. Hemostaza endoscopică prin electrocoagulare. Hemostaza stabilă (figura 24). Evoluția postoperatorie a decurs fără complicații și pacientul a fost externat la 4 zi postoperator. Rezultatul histopatologic a relevat adenocarcinom moderat diferențiat (G2) cu margini de rezecție R0.

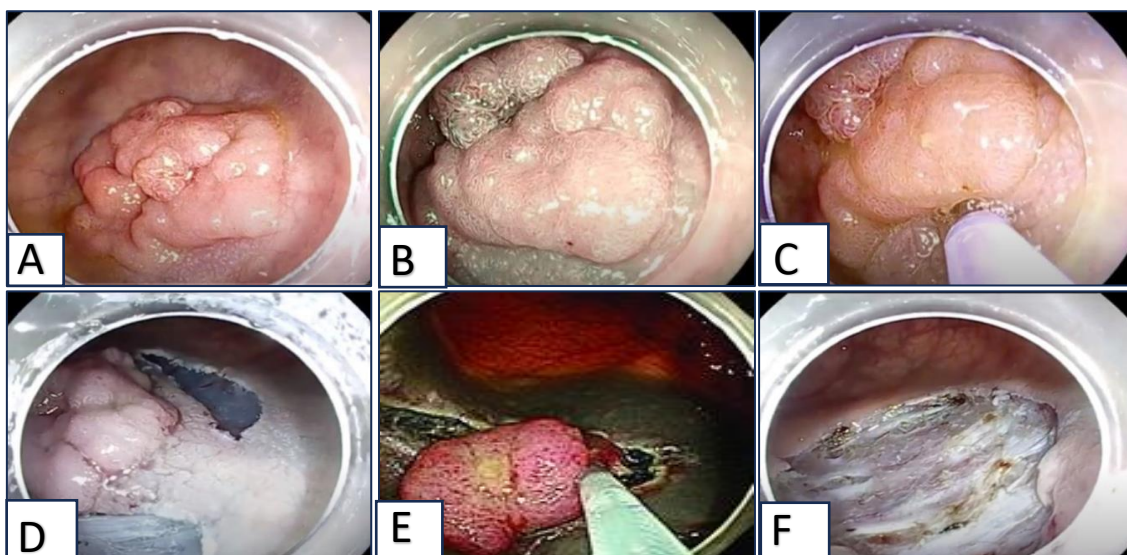


Figura 24. Etapele disecției endoscopice de submucoasă în adenocarcinom rectal G2T1N0M0:

A – aspectul macroscopic al neoplaziei; B – aspectul NBI; C – infiltrarea cu injectarea și detașarea submucoasei; D, E, F – etapele rezecției prin diatermocoagulare;

În studiul de față, pe lângă pacientul raportat mai sus, au mai fost supuși tratamentului endoscopic prin disecție de submucoasă colonică încă 4 pacienți cu polipi solitari, de dimensiuni mari și cu invazia limitată a peretelui colonic la nivelul stratului submucos, localizarea polipilor fiind: 2 cazuri – colon sigmoid și 2 cazuri – rect.

Totodată, în cadrul studiului, au fost identificate 24(13.5%, 95%CI: 9.2-19.3) de formațiuni polipoide cu displazie de grad înalt, dintre care 3(12.5%, 95%CI: 4.3-31.0) aveau morfologie pediculată, iar 21(87.5%, 95%CI: 69.0-95.7) erau de tip sesil, cu o bază largă de implantare. Toate formațiunile prezentau dimensiuni centimetrice (1.7 ± 0.4 cm). Polipii sesili au fost excizați prin tehnica cu ansa *la cald*, în timp ce cei trei polipi pediculați au necesitat polipectomii, tehnic cu grad crescut de dificultate, din cauza pediculului gros, cu diametrul de aproximativ 1 cm – o dimensiune aflată la limita capacității de deschidere a ansei de polipectomie și care a împiedicat prinderea stabilă a formațiunii din cauza mișcărilor de alunecare. Aceasta a determinat, în aceste trei cazuri intervenția chirurgicală: pentru polipul localizat la nivelul colonului sigmoid s-a practicat rezecție sectorală de sigmoid cu aplicarea anastomozei colo-colice termino-terminale, iar pentru polipii localizați la nivelul joncțiunii recto-sigmoidiene – operația Dixon.

Astfel, în cadrul cercetării de față s-au respectat întru totul recomandările Societății de Endoscopie Digestivă, polipectomia endoscopică fiind metoda de primă alegere pentru îndepărtarea formațiunilor colonice benigne.

În **stadiul II** al CCR, lotul de studiu reprezentând 12 pacienți (4.7%), tumora a pătruns dincolo de musculara proprie, invadând peretele colonic, iar în unele cazuri, chiar structurile învecinate. În subcategoria IIA (T3), formațiunea tumorală a fost limitată la peretele colonului,

fără a depăși seroasa. În schimb, în stadiile IIB și IIC, tumora a avut extindere dincolo de peretele colonic, fie prin atingerea peritoneului visceral (T4a), fie prin invazia directă a organelor sau structurilor adiacente (T4b). În această ultimă situație, adeziunea tumorii la un organ vecin a fost considerată invazie reală, necesitând rezecție multiviscerală *in bloc*. În stadiul II al CCR, abordarea terapeutică principală a constat în rezecția chirurgicală a segmentului colonic afectat, asociată cu excizia ganglionilor limfatici regionali.

Principala trăsătură a CCR în **stadiul III** (n=23 bolnavi, 9.1%) a constat în afectarea ganglionară regională, cu prezența metastazelor în 1-3 ganglioni limfatici (substadiul N1) sau în mai mult de 3 ganglioni (substadiul N2). De fapt, această extensie limfatică semnalează un risc crescut de recurență și necesită aplicarea unui tratament sistemic, combinând intervenția chirurgicală curativă cu administrarea chimioterapiei adjuvante [171]. Acești pacienți au fost operați pentru complicații, ca ulterior să fie tratați și monitorizați în Institutul Oncologic. Abordarea terapeutică standard pentru CCR în stadiul III a implicat rezecția chirurgicală a segmentului colonic afectat împreună cu excizia ganglionilor limfatici regionali, fiind recomandată prelevarea a cel puțin 12 ganglioni pentru o stadializare oncologică adecvată. Intervenția chirurgicală a tins să respecte principiile exciziei complete a mezocolonului și să includă ligatura centrală a pediculilor vasculari corespunzători, pentru a asigura o rezecție radicală.

CCR în **stadiul IV** este definit prin prezența metastazelor la distanță, indicând o boală avansată sistemic. În lotul de studiu s-au înregistrat 40 de pacienți cu CCR de gr.IV. Localizările cele mai frecvente ale metastazelor au fost ficatul (n=21(27.3%)), precum și plămânii (n=3 cazuri). Deși gestionarea pacienților cu CCR stadiul IV presupune o strategie terapeutică integrată, stabilită în cadrul unei echipe multidisciplinare, acești pacienți au fost operați pentru complicații cu indicații absolute (ocluzie, hemoragie, peritonită). Aceste leziuni fiind considerate rezecabile, obiectivul tratamentului a fost unul curativ, vizând îndepărtarea completă a tumorii. Doar într-un caz o pacientă vârstnică (90 ani) a refuzat intervenția chirurgicală și a fost externată pe propria răspundere.

Majoritatea pacienților cu neoplasme incluși în studiu au beneficiat de intervenții chirurgicale programate 64(84.4%), 12(15.6%, 95%CI: 9.0-25.4) au fost operați de urgență, având ca indicații perforație tumorală cu sindrom peritoneal în 5(6.5%, 95%CI: 2.8-14.3) cazuri și ocluzie intestinală în 7(9.1%, 95%CI: 4.5-17.6) dintre cazuri. Distribuția pacienților în funcție de tipul rezecției chirurgicale e reprezentată în figura 25.

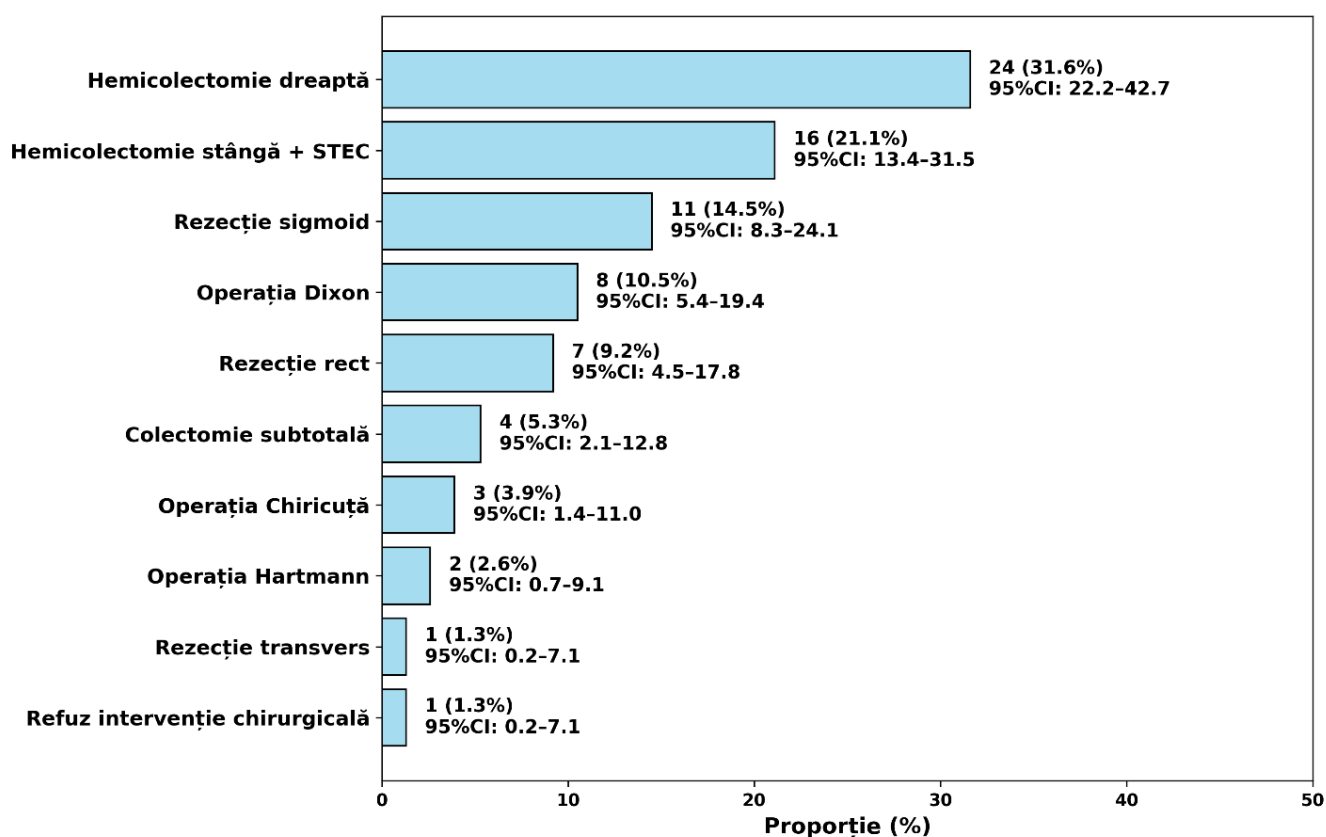


Figura 25. Distribuția pacienților cu neoplasme incluși în studiu în funcție de amploarea intervenției chirurgicale, abs(%)

Figura 25 evidențiază distribuția tipurilor de intervenții chirurgicale, exprimate ca proporții cu intervale de încredere de 95% (metoda Wilson). Cea mai frecventă intervenție a fost hemicolectomia dreaptă (31.6%, 95%CI: 22.1-43.3), urmată de hemicolectomia stângă (18.4%, 95%CI: 11.5-27.9) și rezecția de colon sigmoid (14.5%, 95%CI: 8.3-24.1) cu anastomoză primară. Intervențiile mai puțin frecvente au inclus rezecția rectală, operația Dixon și alte procedee, fiecare cu ponderi sub 11%, iar un singur pacient a refuzat intervenția chirurgicală (1.3%, 95%CI: 0.2-7.0). Distribuția neuniformă a tipurilor de intervenții reflectă atât particularitățile topografice ale leziunilor, cât și necesitatea individualizării conduitei chirurgicale în funcție de extensia bolii și statusul clinic al pacientului, confirmând predominanța intervențiilor radicale în cazurile cu localizare colonică dreaptă.

La 83.1%(n=64, 95%CI: 73.2-89.9) dintre subiecții operați s-a realizat rezecție colonică cu anastomoză primară, iar la 12 pacienți intervenția s-a finisat cu derivație externă: la 2.6%(n=2, 95%CI: 0.7-9.0) pacienți rezecția colonică a fost asociată cu decompresie de tip STEC, iar la 13%(n=10, 95%CI: 7.2-22.3) – cu colostomie terminală. Distribuția pacienților în funcție de tipul anastomozelor realizate indică predominanța anastomozelor termino-terminală (T-T) în 50%(n=32, 95%CI: 38.1-61.9) dintre cazuri, urmată de anastomoza latero-terminală (L-T) în 46.9% (n=30, 95%CI: 35.2-58.9) dintre cazuri și de anastomoza latero-laterală (L-L) în doar 3.1% (n=2, 95%CI:

0.9-10.7). Analiza intervalelor de încredere evidențiază faptul că intervalul aferent anastomozei termino-terminale se suprapune și îl include pe cel al anastomozei latero-terminale, sugerând absența unei diferențe statistic semnificative între aceste două tipuri de reconstrucție digestivă, în timp ce rata de utilizare a anastomozei latero-laterale rămâne cea mai mică ca valoare, rezultatul fiind statistic semnificativ.

În cadrul studiului toți pacienții diagnosticați cu neoplasm colorectal și supuși intervenției chirurgicale au beneficiat de montarea drenajului peritoneal și, după caz, pelvin. Important de menționat este faptul că niciunul dintre cei 76(29.8%) de pacienți operați nu a prezentat complicații intraoperatorii, ceea ce reflectă un act operator desfășurat în condiții de siguranță, conform standardelor chirurgicale actuale. La acești pacienți reluarea tranzitului intestinal postoperator s-a produs în medie, la 3.1 ± 1 zile pentru gaze și la 3.7 ± 1.1 zile pentru materiile fecale, indicând o recuperare funcțională intestinală adecvată în perioada imediat următoare intervenției chirurgicale. Au avut o evoluție favorabilă 68.8%(n=53, 95%CI: 57.7-78.1) dintre pacienți cu neoplasme, 29.9%(n=23, 95%CI: 20.6-41.2) prezentând complicații, iar 2.6%(n=2, 95%CI: 0.7-8.9) au decedat. Cele mai frecvente complicații postoperatorii observate în cadrul lotului studiat sunt ilustrate în figura 26, evidențiind tipologia și frecvența manifestărilor apărute în perioada precoce de recuperare postoperatorie.

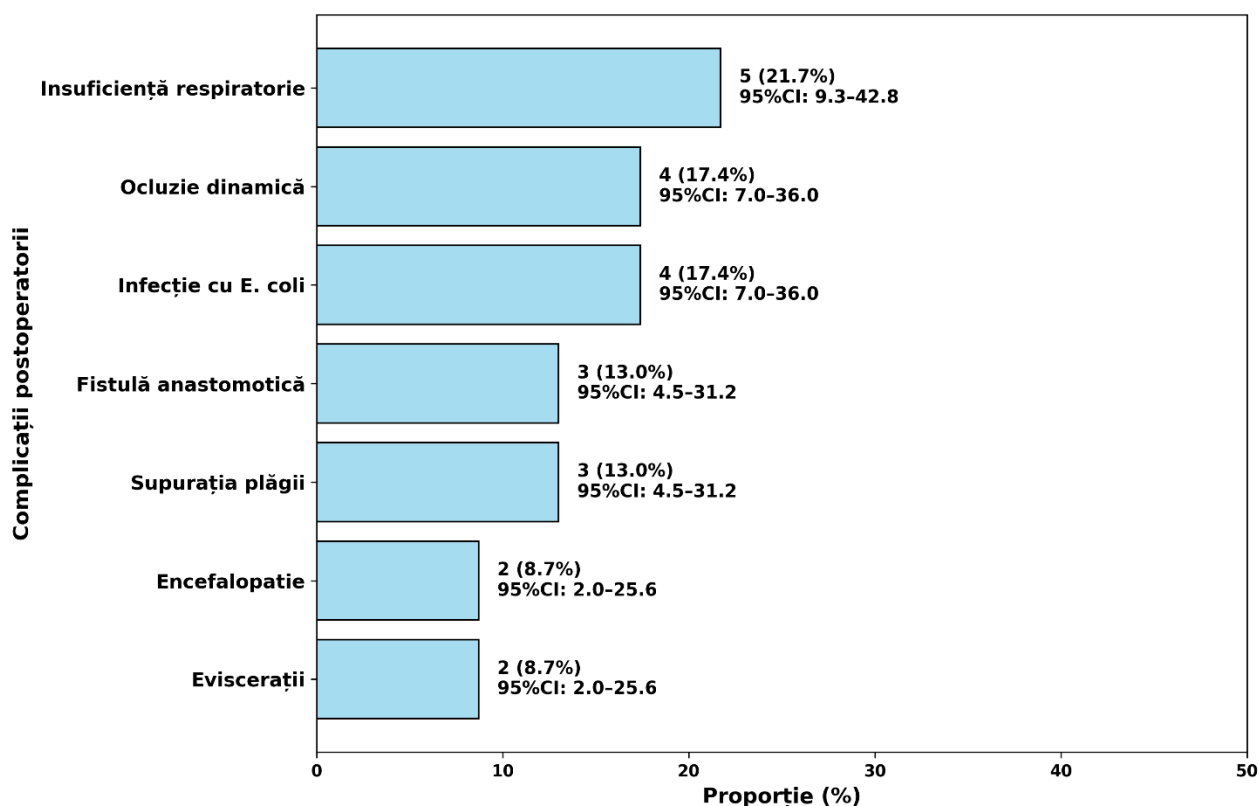


Figura 26. Distribuția complicațiilor postoperatorii precoce întâlnite la pacienții cu neoplasme, abs(%)

Distribuția complicațiilor postoperatorii a evidențiat o variație a frecvențelor relative între diferite tipuri de evenimente analizate. Cele mai ridicate proporții au fost înregistrate pentru insuficiența respiratorie asociată infecției COVID-19 (21.7%, 95%CI: 9.3-42.8), urmată de infecția cu *E. coli* și ocluzia dinamică, fiecare cu o frecvență relativă de 17.4% (95%CI: 7-36). Fistula anastomotică și supurația plăgii au prezentat frecvențe intermediare, de câte 13% (95%CI: 4.5-31.2) fiecare, în timp ce eviscerațiile și encefalopatia au fost identificate mai rar, cu o frecvență relativă de 8.7% fiecare (95%CI: 2-25.6). În ansamblu, variațiile observate ale frecvențelor relative între tipurile de complicații pot fi atribuite în principal variabilității aleatoare, nefiind demonstrată o predominanță statistic semnificativă a unui anumit tip de complicație în cadrul lotului analizat.

O parte dintre pacienții supuși intervenției chirurgicale au necesitat reintervenții, astfel dintre cei 64 de pacienți la care s-a efectuat rezecție cu anastomoză primară – la 3(4.7%, 95%CI: 1-12.9) pacienți s-a impus relaparotomie din cauza fistulei anastomotice, volumul final al operației fiind reprezentat de rezecția anastomozei și aplicarea derivațiilor externe. Dintre aceștia s-au înregistrat 2 decese la pacienții care în perioada postoperatorie s-a asociat și infecția COVID-19, provocând și insuficiență respiratorie. Frecvența crescută a complicațiilor postoperatorii, precum și incidența deceselor înregistrate, se corelează în principal cu stadiile avansate ale bolii (III și IV) și cu prezentarea tardivă a pacienților în context de urgență chirurgicală, în special în cazurile de perforație tumorală menajată sau ocluzie intestinală.

4.3. Rezultatele efectuării polipectomiilor cu ansa *la rece* și *la cald*

Conform datelor cercetării actuale, la 170(66.7%) dintre pacienții incluși în studiu s-a efectuat polipectomie endoscopică cu excizia totală a 243 de formațiuni polipoide. Dintre aceștia 140(54.9%) subiecți au fost cu polipi solitari, iar 30(11.8%) subiecți – cu polipi multipli. Polipectomie cu ansa *la rece* s-a efectuat la 191(78.6%) polipi, iar cu ansa *la cald* – la 52(21.4%) polipi. Dimensiunea medie ($M \pm SD$) a polipilor dintre cei excizați cu ansa *la rece* a fost de 5 ± 2 mm (Med (IQR): 6 (5–7) mm, SD=6.1 mm), pe când în grupul polipilor excizați cu ansa *la cald* – 7 ± 2 mm (Med (IQR): 8 (6–9) mm, SD=7.3 mm), cu diferență statistică ($t=6.39$, $df \approx 79$, $p < 0.0001$). Profilaxia complicațiilor hemoragice s-a aplicat în ambele tipuri de polipectomie. În fiecare caz de polipectomie decizia subiectivă de a efectua hemostază profilactică și alegerea tipului acesteia îi rămânea medicului endoscopist. În ambele tipuri de polipectomie, atât cu ansa *la rece*, cât și cu ansa *la cald*, cu scop de profilaxie au fost utilizate în cazuri selectate hemoclipsele aplicate pe defectul postexcizie, dar și pe vasele sangvine vizibile, precum și coagularea marginii de excizie. S-a demonstrat că profilaxia hemoragiilor s-a practicat mai mult în grupul pacienților cu polipectomie cu ansa *la cald* (tabelul 23).

Tabelul 23. Tipul profilaxiei hemoragiei pentru polipectomii din lotul de studiu

Parametrul	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> (abs)(%, 95CI:)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> (abs)(%, 95%CI:)	Polipectomie combinată	Test statistic χ^2 Monte Carlo	OR (95%CI:) (ansa <i>la cald</i> vs <i>la rece</i>)
Aplicare hemoclipse	7(36.8%, 19.1-59.0)	9(47.4%, 27.3-68.2)	3(15.8%, 5.5-37.6)	$\chi^2=46.9$ df=6 p<0.001	8.3 (3.1-22.1)**
Electrocoagulare	0(0.0-52.8)	3(75.0%, 30.1-95.4)	1(25.0%, 4.6-69.9)		19.9 (1.4-423.5)*
Aplicare hemoclipse și electrocoagulare	0(0.0-65.8)	0(0.0-65.8)	2(100%, 34.2-100)		65 (2.9-1445)*
Nu s-a efectuat profilaxia	116(80.0%, 72.7-85.7)	24(16.6%, 11.4-23.6)	5(3.4%, 1.5-7.7)		0.12 (0.04-0.34)**
*calculat cu corecția Haldane–Anscombe, din cauza celulei „0” ceea ce face imposibilă estimarea clasică OR; ** ansa <i>la cald</i> vs ansa <i>la rece</i> (analiza binară)					

Analiza statistică a evidențiat diferențe semnificative în utilizarea metodelor de profilaxie a hemoragiei în funcție de tipul polipectomiei. Valorile calculate au arătat că hemoclipurile și electrocoagularea au fost utilizate predominant în polipectomia cu ansa *la cald*, iar combinația hemoclipse–electrocoagulare exclusiv în polipectomia combinată. Testul χ^2 cu simulare Monte-Carlo a confirmat existența unei asocieri statistic semnificative între tipul procedurii și strategia de hemostază ($\chi^2=46.9$, df=6, p<0.001). Raporturile de șanse au fost calculate prin recodificarea variabilelor în formă binară, astfel încât analiza să poată fi realizată prin tabele de tip 2×2. Pentru fiecare tip de manevră hemostatică, s-a comparat probabilitatea de aplicare a acesteia între două grupuri de interes (polipectomie cu ansa *la cald* vs ansa *la rece*), considerând evenimentul analizat ca „prezent” sau „absent”. În situațiile în care una dintre celule a avut frecvență zero, ceea ce face imposibilă estimarea clasică a raportului de șanse, s-a aplicat corecția Haldane–Anscombe, prin adăugarea valorii 0.5 în fiecare celulă a tabelului, pentru a permite calculul OR și al intervalului de încredere. Analiza raportului șanselor, a demonstrat o probabilitate semnificativ crescută de aplicare a profilaxiei hemostatice în cazul polipectomiei cu ansa *la cald* comparativ cu ansa *la rece* (OR=8.3, 95%CI: 3.1-22.1), precum și o asocierie și mai puternică în cazul polipectomiei combinate (OR≈19.9). Rezultatele susțin existența unei conduite hemostatice diferențiate, corelate cu riscul procedural crescut asociat utilizării energiei electrice.

Complicațiile intraoperatorii în ambele tipuri de excizie a polipilor au fost reprezentate de către hemoragii, ce au necesitat măsuri de hemostază endoscopică. Analiza comparativă a metodelor endoscopice de hemostază utilizate în funcție de tipul polipectomiei a evidențiat diferențe distincte între grupurile studiate. Injectarea locală de soluție de trombină a fost rar utilizată, fiind aplicată la 2 din 191 polipi excizați cu ansa *la rece* (1.05%, 95%CI: 0.3-3.7), fără cazuri în grupul polipectomiei cu ansa *la cald* (0%, 95%CI: 0.0–6.9), diferența neatingând semnificație statistică (χ^2 cu simulare Monte Carlo=0.55, df=1, p=0.46). Hemostaza prin aplicarea

de hemoclipse a fost observată exclusiv în cazul polipectomiilor cu ansa *la cald*, în 4 din 52 de polipi (7.69%, 95%CI: 3.0-18.2), comparativ cu absența completă a acestei metode în grupul ansei *la rece* (0%, 95%CI: 0.0-2.0), diferența fiind semnificativă statistic (χ^2 cu simulare Monte Carlo=14.9, df=1, p=0.0019), cu un raport al șanselor marcat crescut (OR=35.6, 95%CI: 1.9-671.3), sugerând o probabilitate mult mai mare de utilizare a hemoclipsei în contextul polipectomiilor cu ansa *la cald*. Electrocoagularea a fost utilizată sporadic în ambele grupuri (0.52% în grupul ansei *la rece* vs 1.92% în grupul ansei *la cald*), fără diferențe semnificative statistic între acestea (χ^2 cu simulare Monte Carlo=0.98, df=1, p=0.38, OR=3.73, 95%CI: 0.23-60.6). În ansamblu, rezultatele indică faptul că, deși majoritatea metodelor de hemostază au fost utilizate rar și fără diferențe semnificative între grupuri, aplicarea hemoclipsei este semnificativ mai frecventă în polipectomia cu ansa *la cald*, reflectând un necesar hemostatic crescut asociat acestei tehnici.

Analiza complicațiilor postpolipectomie, raportată comparativ între polipectomia cu ansa *la rece* (n=191 polipi) și cea cu ansa *la cald* (n=52 polipi), a evidențiat apariția acestora exclusiv în grupul ansei *la cald*. Sindromul postpolipectomie a fost înregistrat la 3 pacienți (5.8%, 95%CI: 2-15.4) care s-a manifestat prin dureri abdominale cu predilecție în proiecția zonei de excizie a polipului și subfebrilitate. Această complicație a fost cupată prin tratament conservativ – analgezice și antibioticoterapie orală. Hemoragia s-a întâlnit în 2 cazuri (3.9%, 95%CI: 1.0-12.9). Într-un caz, hemoragia a apărut peste 24 ore de la polipectomie și a urmat hemostază endoscopică prin aplicare de hemoclipse. La alt pacient, după efectuarea exciziei polipului rectal, hemoragia s-a manifestat în primele 6 ore și a fost stopată prin suturarea chirurgicală a vasului sangvin în condițiile blocului operator, sub protecția anesteziei prin inducție intravenoasă. Cea mai severă complicație a fost reprezentată într-un caz (1.92%, 95%CI: 0.3-10.1), de perforație a peretelui sigmoidului, fără peritonită, care a fost rezolvată prin laparotomie și suturarea defectului parietal al sigmei. Astfel, a rezultat o rată globală a complicațiilor de 11.5% (95%CI: 5.4-22.9) pentru polipectomia cu ansa *la cald*, comparativ cu 0% (95% CI: 0.0-2.0) în grupul ansei *la rece*. Testul χ^2 cu simulare Monte Carlo a demonstrat o asociere semnificativă statistic între tehnica chirurgicală și distribuția apariției complicațiilor ($\chi^2=23.2$, df=1, p<0.001). Raportul șanselor, calculat cu aplicarea corecției Haldane–Anscombe datorită prezenței celulelor cu valoare zero, a indicat un risc semnificativ crescut de complicații asociat polipectomiei cu ansa *la cald* (OR=50.3, 95%CI: 2.9-875), subliniind profilul de siguranță superior al polipectomiei cu ansa *la rece* în cohorta analizată.

4.4. Supravegherea (*follow-up*) postpolipectomie endoscopică sau chirurgicală pentru pacienții cu polipi multipli

Supravegherea pacienților după polipectomie endoscopică sau intervenție chirurgicală reprezintă o etapă esențială în managementul leziunilor colonice, în special în cazul pacienților cu polipi multipli, care prezintă un risc crescut de recurență și de progresie neoplazică. Monitorizarea postintervențională are rolul de a detecta precoce apariția unor noi leziuni, de a evalua eficiența tratamentului aplicat și de a preveni dezvoltarea CCR. În acest context, stabilirea unui protocol adecvat de *follow-up*, adaptat caracteristicilor clinice și histopatologice ale pacienților, constituie un element-cheie în optimizarea prognosticului acestora.

Pacienții cu neoplasme colonice confirmate nu au fost incluși în cohorta de urmărire pe termen lung, deoarece aceștia trebuie integrați în circuitele oncologice specializate, fiind monitorizați constant de către medicii oncologi în cadrul comisiilor multidisciplinare (*tumor board*). De aceea, pacienții operați pentru neoplasme colonice incluși în studiu au fost redirecționați în serviciul oncologic pentru monitorizare ulterioară și tratament specific oncologic.

Un aspect deosebit de important, care a rezultat din analiza datelor, este relația strânsă, încă incomplet elucidată, dintre leziunile displazice și dezvoltarea adenocarcinomului colonic. Displazia, în special în formele sale de grad înalt, este recunoscută ca un precursor al CCR, însă, diferențierea clară dintre leziunile cu potențial evolutiv real și cele care pot rămâne stabile pentru perioade îndelungate reprezintă o provocare în practica clinică. Această relație necesită o atenție sporită, nu doar în cadrul strategiilor de screening, ci și în stabilirea indicațiilor terapeutice, fie chirurgicale sau endoscopice. De asemenea, înțelegerea acestei corelații poate contribui la definirea mai clară a momentului optim de intervenție, cu scopul de a preveni progresia spre forme invazive.

Eliminarea polipilor colonici prin metode endoscopice sau chirurgicale nu echivalează cu soluționarea definitivă a riscului oncologic. Acești pacienți necesită monitorizare medicală periodică, având în vedere tendința crescută de a dezvolta noi leziuni adenomatoase. Literatura de specialitate menționează că probabilitatea ca aceste leziuni să evolueze spre malignitate poate ajunge până la 50%, aspect ce justifică necesitatea unui protocol riguros de urmărire postintervențională [161].

Urmărirea pacienților cu NPC non-maligne a fost realizată la un interval de 6 și 12 luni postpolipectomie. Această abordare a permis evaluarea precoce a recurenței leziunilor și a eficienței tratamentului inițial. La încheierea perioadei de observație prevăzute în studiu, pacienții au fost îndrumați să continue monitorizarea conform ghidurilor actuale, care recomandă un protocol de supraveghere personalizat, bazat pe tipul, dimensiunea, numărul și profilul histologic al polipilor identificați.

Conform recomandărilor publicate de Colegiul American de Gastroenterologie, pacienții cărora li s-au identificat și excizat polipi adenomatoși în timpul colonoscopiei trebuie incluși într-un program de monitorizare periodică, având un risc crescut de a dezvolta noi adenoame (metacrone) sau cancer colorectal. Acest protocol de urmărire are scopul de a depista precoce eventualele leziuni recurente sau noi formațiuni adenomatoase și astfel, de a preveni progresia spre malignitate [161, 172]. Schema recomandată de urmărire colonoscopică, respectiv intervalul de timp între două examinări în funcție de descoperirile de la prima colonoscopie este:

- Fără polipi – 10 ani
- Polipi mici (<10 mm) hiperplastici la nivelul rectului – 10 ani
- 1-2 polipi mici (<10 mm) adenomatoși tubulari – 5-10 ani
- 3-10 polipi adenomatoși tubulari – 3 ani
- 10 polipi adenomatoși – 2 ani
- unul sau mai mulți polipi adenomatoși tubulari >10 mm – 3 ani
- unul sau mai mulți polipi adenomatoși vilozități – 3 ani
- polipi adenomatoși cu displazie de grad înalt – 3 ani

Pentru polipii سراți, intervalele recomandate pentru urmărire sunt următoarele:

- unul sau mai mulți polipi سراți sesili <10 mm fără modificări displazice – 5 ani
- unul sau mai mulți polipi سراți sesili >10 mm fără modificări displazice – 3 ani
- unul sau mai mulți polipi سراți sesili cu modificări displazice – un an
- adenom serat – un an [173].

Tuturor pacienților la care li s-au depistat leziuni premaligne polipoidale le-au fost explicate măsurile de urmărire și control postpolipectomie conform ghidurilor existente. Cu toate acestea, am considerat importantă monitorizarea mai precoce a pacienților cu polipi multipli și a celor cu displazie de grad înalt, în pofida recomandărilor recent menționate [173]. Astfel, acest lot a inclus 32 de pacienți, constituind 12.5% (95%CI: 8.9-17.3) din lotul total al pacienților cu formațiuni polipoide, 24 bolnavi dintre ei fiind depistați cu displazie de grad înalt la examinarea histologică (75.0%, 95%CI: 57.8-86.8). Acești pacienți au fost monitorizați în dinamică cu efectuarea colonoscopiei de control la 6 și 12 luni de la polipectomia primară. Eșantionul de pacienți este reprezentat desfășurat în anexa 4.

Informațiile, structurate în anexa 4, reprezintă un aspect important al diagnosticului și evoluției follow-up al subiecților cu polipi multipli. Inițial, majoritatea pacienților au avut polipi adenomatoși cu displazie de grad scăzut. Pacienții cu displazie de grad înalt au fost supuși unei polipectomii mai invazive (cu ansa *la cald*) sau unor intervenții chirurgicale rezecționale. Dintre cei 32 subiecți cu polipi multipli, 30(93.7%, 95%CI: 79.9-98.3) au urmat examinarea

colonoscopică sau colonografică de control la un interval de 6 luni, 2(6.3%, 95%CI: 1.7-20.2) pacienți nu au putut fi contactați telefonic pentru efectuarea *follow-up*-ului sau obținerea informațiilor despre efectuarea investigațiilor endoscopice în ambulator. În 15 (46.9%, 95%CI: 30.9-63.6) cazuri au fost diagnosticate câte o formațiune polipoidă (diferit nivel colonic), ulterior efectuându-se polipectomie endoscopică cu ansa *la rece*, rezultatele histopatologice prezentând adenoame cu displazie de grad scăzut. Alți 15(46.9%, 95%CI: 30.9-63.6) pacienți nu au prezentat în urma examinării colonoscopice/colonografice careva leziuni ale mucoasei colonice sau țesut polipoidal restant.

Din motive personale, teama față de procedurile endoscopice, 2(6.3%, 95%CI: 1.7-20.2) pacienți incluși în *follow-up* la interval de 6 luni, au efectuat colonoscopia virtuală, în timpul căreia nu s-a determinat prezența formațiunilor colonice sau țesutului polipoidal restant (figura 27).

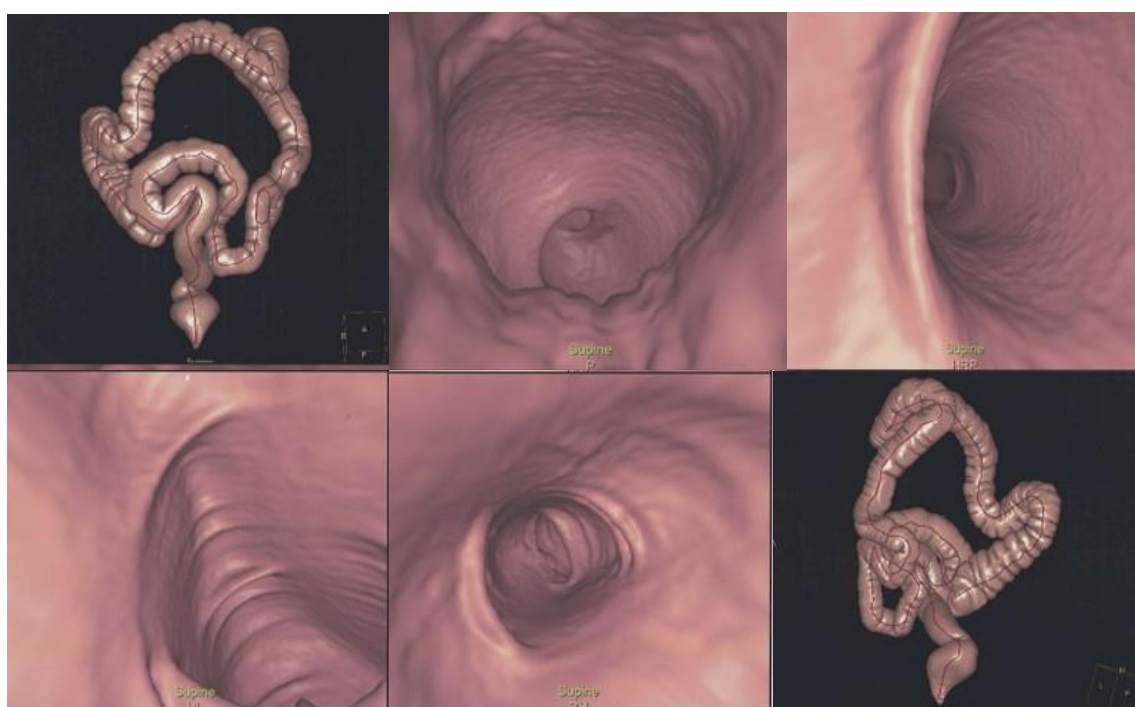


Figura 27. Protocolul examinării colonoscopice virtuale *follow-up* la interval de 6 luni de la polipectomia endoscopică: după insuflarea aerului per rectum se marchează distensia tuturor pereților colonului, fără vizualizarea certă a formațiunilor de volum intraluminal sau cu creștere circumferențială. Alungirea cu formarea inflexiunilor la nivelul colonului transvers, descendent și sigmei

La intervalul de 12 luni, 27(84.4%, 95%CI: 68.2-93.1) subiecți s-au prezentat pentru examinare colonoscopică sau au raportat efectuarea examenului *follow-up* în ambulator. Dintre aceștia, la 23(71.9%, 95%CI: 54.6-84.4) subiecți nu s-au depistat leziuni ale mucoasei colonice, iar în 4(12.5%, 95%CI: 5.0-28.1) cazuri s-au evidențiat câte un polip colonic, ce a fost excizat endoscopic, rezultatele histologice prezentând adenoame cu displazie de grad scăzut (figura 28), iar 5(15.6%, 95%CI: 6.0-34.1) pacienți vârstnici nu s-au prezentat la examenul colonoscopic de *follow-up*.

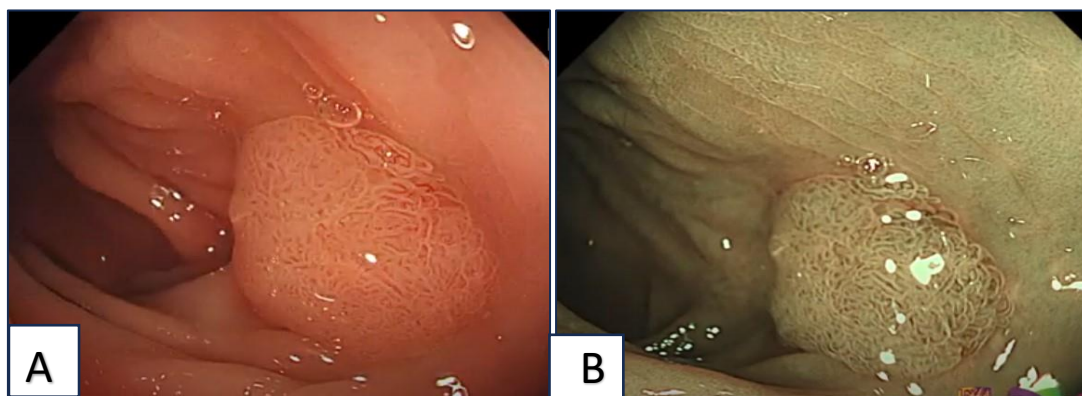


Figura 28. Examinare colonoscopică follow-up la interval de 12 luni: A – formațiune recurentă colon ascendent; B – formațiune recurentă colon ascendent (regim NBI);

Actuala cercetare confirmă concluziile altor studii de specialitate, care susțin că la colonoscopiile de monitorizare se identifică țesut polipoid restant la locul de excizie, după rezecție completă aparentă în imaginea endoscopică. Un studiu realizat de Pohl și colab. (2013) pe 1427 de pacienți cărora li s-a efectuat screening colonoscopic pentru polipi neoplazici, a determinat că 269 dintre aceștia au avut 346 polipi neoplazici. Pentru fiecare caz s-a efectuat rezecție endoscopică a polipului, iar după evaluarea macroscopică a polipectomiei, a fost prelevată o biopsie din marginile rezecției. Rezultatele au sugerat că 10.1% din polipectomii au fost incomplete și s-a constatat că apariția neoplaziilor la un interval de timp ar putea fi asociată cu rezecții incomplete [174].

Studiul de față nu a inclus date referitoare la pregătirea colonului pentru fiecare polipectomie incompletă, iar datele recente din literatură sugerează că pregătirea necorespunzătoare a intestinului poate conduce la scăderea ratei de detecție a adenoamelor, chiar și în prezența mai multor observatori, precum și la un număr crescut de polipi nedetecți [175]. Prin urmare, acești pacienți ar trebui să efectueze colonoscopii de urmărire (*follow-up*) la intervale mai scurte de timp, cu o pregătire adecvată a colonului, pentru a reduce riscul apariției neoplaziei la intervale de timp.

Monitorizarea atentă a pacienților care au suferit intervenții chirurgicale pentru CCR, precum și a celor cu risc înalt de a dezvolta această afecțiune – inclusiv pacienții cu polipi rezecați ce prezentau caracteristici de cancer în stadiul 0 – este de o importanță majoră. Cea mai eficientă metodă pentru a identifica precoce eventualele recidive constă în aplicarea unui program riguros de supraveghere, în special pentru pacienții cu CCR aflați în stadiile I până la III, care au beneficiat de tratament curativ. Supravegherea regulată permite intervenția timpurie, crește șansele de tratament eficient și îmbunătățește prognosticul general.

Așadar, polipectomia suportată, în deosebi la pacienții cu polipi multipli și displazie de grad înalt, poate fi privită ca indicator forte pentru monitorizarea pacienților mai precoce de 3 ani, ceea ce impune încadrarea acestora în grupul de risc oncologic.

4.5. Algoritm de conduită pentru leziunile premaligne colonice și polipectomiile repetate

În prezent, literatura de specialitate nu oferă recomandări standardizate referitoare la efectuarea polipectomiilor seriate în cazul pacienților cu polipi multipli. Având în vedere, datele obținute în cadrul studiului doctoral actual și analiza comparativă a rezultatelor statistice, considerăm necesară elaborarea unei conduite unitare. În acest sens propunem formularea unui algoritm practic, aplicabil în cazul polipectomiilor seriate, care să prioritizeze rezecția polipilor cu displazie de grad înalt încă de la prima evaluare endoscopică. Această opțiune a fost utilizată la 30 pacienți cu polipi multipli, care au urmat polipectomii seriate, în mediu a câte 2-3 ședințe. Totuși, este important de subliniat faptul că acest algoritm necesită validare ulterioară prin cercetări prospective, inclusiv în cadrul clinicii de chirurgie a IMSP IMU, pentru a-i confirma eficiența, siguranța și reproductibilitatea în practica curentă.

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu au evidențiat o corelație semnificativă între dimensiunea polipilor și prezența displaziei mucoasei de grad înalt. Localizarea anatomică a acestor leziuni a fost preponderent rectală, cu o scădere treptată a frecvenței spre cec. Din punct de vedere histopatologic, s-a constatat o prevalență crescută a formelor vilozitate și tubulo-vilozitate asociate cu displazie severă, acestea fiind întâlnite cu o frecvență mai mare la polipii sesili comparativ cu cei pediculați. Aceste constatări susțin necesitatea unei abordări diferențiate în evaluarea și tratamentul leziunilor polipoidale, în funcție de caracteristicile morfologice și histologice. Ca urmare a concluziilor obținute, confirmate prin analiză statistică și susținute de rezultate similare publicate în literatura de specialitate [161, 176], se justifică aplicarea unei strategii diferențiate de abordare a formațiunilor polipoidale colonice, care să țină cont de localizarea anatomică, dimensiunea, morfologia și tipul histologic, în vederea maximizării eficienței detecției și tratamentului preventiv al leziunilor cu potențial malign.

Am utilizat următoarele caracteristici ale polipilor pentru crearea algoritmului de polipectomie: localizarea, dimensiunea, forma și tipul histologic, stabilind ordinea și prioritatea de excizie a polipilor: (1) **localizarea** – polipectomiile se vor face de la stânga spre dreapta colonului, respectiv începând cu rectul; (2) **dimensiunea** (în mm) – polipectomiile se vor efectua în ordinea mărimii, începând cu cei mari; (3) **forma** – dintre polipii cu aceeași dimensiune, se vor exciza inițial polipii sesili, apoi cei pediculați; (4) **tipul histologic** – în cazul pacienților la care au fost prelevate biopsii anterioare și există rezultate histologice, se vor exciza cu prioritate polipii vilozitate, apoi restul formelor.

Algoritmul pentru polipectomiile seriate în cazul pacienților cu polipi multipli este reprezentat în figura 29. După excizia primului polip de dimensiuni mari „PM1”, se va continua cu „PM2” și următorii, până la „PMx”, eficacitatea acestuia fiind raportată și în studiile lui Septimiu și coautorii (2018).

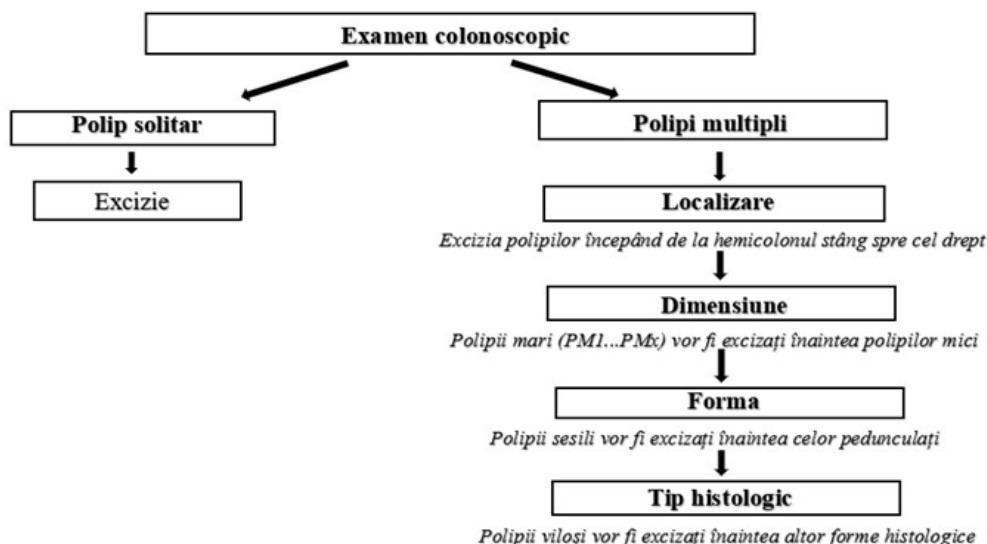


Figura 29. Algoritmul curativ pentru polipectomiile seriate în neoplaștiunile colonice multiple

Conform datelor expuse în acest capitol putem menționa că tratamentul neoplaștiunilor colonice urmărește prevenirea transformării maligne și asigurarea unui tratament adecvat în cazul leziunilor deja neoplazice. În funcție de dimensiunea și caracteristicile polipilor se utilizează metode de excizie endoscopică sau intervenții chirurgicale mai invazive.

Rezumând consecințele tacticii diferențiate în NPC, trebuie precizate următoarele:

- Polipectomia endoscopică este prima linie de tratament pentru leziunile premaligne, prevenind transformarea acestora în cancer colorectal;
- Polipectomia endoscopică cu ansa *la rece* este preferată pentru polipii mici, având riscuri minime;
- Excizia cu ansa *la cald* este utilizată pentru polipi mai mari, dar cu un risc mai mare de complicații;
- Rezecția endoscopică de submucoasă este indicată în cazul suspiciunii de invazie neoplazică limitată;
- Intervențiile chirurgicale sunt necesare pentru polipi malignizați sau în caz de invazie profundă;
- Polipectomia cu ansa *la rece* este cea mai sigură metodă, având o rată foarte scăzută de complicații;

- Polipectomia cu ansa *la cald* trebuie utilizată cu precauție, deoarece prezintă un risc crescut de hemoragie și perforație;
- Pacienții trebuie monitorizați periodic, conform ghidurilor internaționale, pentru a preveni recidiva și pentru a depista eventuale leziuni sincrone sau metacrone;
- Colonoscopia de urmărire la 6 și 12 luni este esențială pentru pacienții cu polipi multipli sau displazie severă;
- Deși metodele endoscopice sunt preferate, tratamentul chirurgical este necesar în cazurile cu malignizare, polipi de mari dimensiuni sau complicații severe;
- Alegerea tipului de intervenție chirurgicală trebuie personalizată, în funcție de localizarea și extensia leziunii.

Studiul sugerează eficiența polipectomiei endoscopice ca metodă primară de tratament, reducând necesitatea intervențiilor chirurgicale extinse. Un protocol de diagnostic, tratament și urmărire este esențial pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților cu NPC.

5. EVALUAREA MARCHERILOR GENOMICI ÎN EVOLUȚIA NEOPLAZIILOR COLORECTALE: STUDIU PILOT

5.1. Epidemiologia genetică a neoformațiunilor primare colonice

CCR este una dintre neoplaziile cu șanse foarte ridicate de vindecare în cazul depistării acestuia în stadiile precoce. Particularitățile anatomice ale colonului permit rezecția segmentelor afectate cu impact variabil asupra calității vieții și prognosticului, în funcție de stadiu, comorbidități și tipul intervenției. Din păcate, nu există încă metode standardizate larg implementate de diagnosticare precoce a CCR, bazate exclusiv pe semnături moleculare/genomice pentru stadiul I, cu performanță clinică validată și utilizare curentă. Scopul studiului pilot este explorarea preliminară a unor biomarkeri genomici specifici stadiilor precoce a CCR prin analiza modificărilor din genomul uman între diferite stadii și comparația modificărilor genomice în țesutul malign și cel non-canceros.

În cercetarea de față s-a încercat identificarea unor markeri genomici asociați cu susceptibilitatea la neoplaziile colonice, utilizând un studiu de asociere pe întreg genomul și evaluarea markerilor genomici identificați. Cohorta de studiu pilot a inclus 176 de pacienți (69.1% din lotul total), dintre care 89(53.6%, 95%CI: 43.2-57.9) au prezentat polipi sau leziuni premaligne, 77(46.4%, 95%CI: 36.6-51.1) au fost diagnosticați cu CCR, iar 10 pacienți au constituit lotul de control, format din subiecți non-oncologici.

Toate probele de sânge periferic au avut calitatea de ARN acceptabilă (RIN>7). Însă, din cauza resurselor financiare limitate și a lanțului logistic, pentru studiul pilot, din totalul de 176 de probe colectate de sânge periferic au fost secvențiate 84 de probe și raportul conține datele analizate din aceste probe. Din totalul de 352 de probe din țesut biptic (NPC + mucoasă colonică neafectată), la momentul pregătirii raportului, ARN a fost izolat din 72 probe și au fost secvențiate 12 probe-perechi. Numărul scăzut de probe secvențiate se justifică prin următoarele dificultăți biologice și tehnice: probele de țesut biptic au fost colectate în soluție de prezervant ARN (*RNA Later*, Ambion SUA). Probele de biotat au fost colectate în timpul colonoscopiei de către medicul endoscopist. Atât anatomic, cât și structural, probele biptice diferă în componență, cantitate și calitate. În timpul izolării ARN-ului din probele de biopsie, calitatea ARN-ului obținut nu satisface cerințele pentru secvențiere, ARN-ul fiind format din molecule foarte sensibile la reglarea lor enzimatică, atât *in vivo* cât și *in vitro*. Pentru secvențierea ARN s-au folosit doar probele care satisfăceau criteriile de calitate (RIN>7 și DV200>25). Mai mult decât atât, scopul secvențierii probelor de biopsie a fost de a compara profilul transcriptomic a țesutului canceros și non-canceros la același subiect. De aceea, în cazul că numai o probă din pereche (țesut canceros sau non-canceros) corespundea criteriilor de calitate, subiectul era exclus din secvențiere. În urma analizei

de calitate s-au obținut doar 24 de probe bioptice (12 perechi de probe de la același subiect) și 84(47.7%) de probe de sânge Tempus (din totalul de 176 probe de sânge colectate).

Mai detaliat cauzele posibile care au determinat obținerea unui număr scăzut de probe pot fi clasificate în următoarele categorii:

- **degradarea ARN-ului** – fiind o moleculă instabilă și susceptibilă la degradare prin activitatea RNA-zeilor. Dacă ARN-ul izolat este de calitate scăzută ($RIN < 7$), poate conduce la informații eronate privind secvențierea;
- **cantitatea insuficientă de ARN inițial** – dacă ARN-ul extras este în cantitate mică, este posibil să nu fie suficient material pentru a obține un număr optim de secvențe după procesare;
- **ineficiența conversiei ARN $\rightarrow$ ADNc** – procesul de sinteză a ADNc prin revers-transcriere poate fi incomplet, ceea ce reduce cantitatea de ADNc disponibil pentru bibliotecile de secvențiere;
- **pierderile în timpul etapelor de curățare și fragmentare** – procedeele de purificare, îmbogățire și fragmentare a ARN-ului pot conduce la pierderi de material, mai ales dacă sunt utilizate metode cu randament scăzut;
- **problemele tehnice în secvențiere** – ineficiențe în platforma de secvențiere, erori de încărcare a clusterelor pe *flow cell* sau probleme legate de calitatea citirilor pot conduce la un număr mai mic de secvențe utile.

Au fost analizate cele 24 probe (12 perechi) de biopsii recoltate de la pacienții diagnosticați cu afecțiuni ale colonului, incluzând atât leziuni maligne, cât și leziuni precanceroase. Lotul de studiu a fost alcătuit din 7(3.9%) bărbați și 5(2.8%) femei, cu o vârstă medie de 62 ± 4.2 ani (SD), reflectând prevalența acestor afecțiuni în populația de vârstă mijlocie și înaintată. Din totalul cazurilor investigate, 5(2.8%) pacienți au fost diagnosticați cu neoplasme colorectale confirmate histopatologic, în timp ce 7(3.9%) pacienți au prezentat polipi colonici, considerați leziuni premaligne cu potențial evolutiv spre malignitate. Analiza acestor probe este esențială pentru înțelegerea mecanismelor patogenice implicate în progresia tumorilor colonice și pentru optimizarea tacticilor de diagnostic și medico-chirurgicale destinate fiecărui tip de leziune.

Datele prezentate sunt date de expresie genetică obținute prin secvențierea ARN-ului (*RNA-Seq*) cu tehnologia tSMS Helicos și pipeline recomandat de către producător (SeqLL, Inc). Aceste date reprezintă nivelurile de expresie ale transcripților genomici în diferite condiții sau grupe de probe:

- **DGE (Differential Gene Expression)** – se referă la comparația nivelurilor de expresie ale genelor între diferite condiții sau grupuri pentru a identifica genele care sunt exprimate diferențiat (mai mult sau mai puțin) în aceste condiții;

- **Raw counts** (număr brut de citiri) – acestea reprezintă numărul brut de citiri sau de fragmente de ARN care s-au mapat pe o anumită regiune a unei gene (de obicei, exoni). Acestea sunt valorile inițiale înainte de orice proces de normalizare;
- **TPM** (*Transcripts Per Million*) – este o metodă de normalizare care ajustează datele de expresie pentru a ține cont de lungimea fiecărei gene și de profunzimea (adâncimea) secvențierii (numărul total de citiri obținute), astfel încât să poată compara expresia genică între diferite probe sau experimente.

Aceste date sunt utilizate pentru evaluarea și compararea expresiei transcripților genomici între țesutul canceros și non-canceros, iar normalizarea la TPM este utilizată pentru a face comparabilă expresia genică între probe diferite. Genele obținute (transcripții) au fost aliniate, ceea ce se referă la procesul de potrivire a secvențelor transcrise cu un genom de referință. Există mai multe date care conțin genomuri de referință pentru diverse specii, inclusiv pentru studii de transcriptomică, genetică și genomică comparativă. Cu ajutorul programului statistic R-Studio la pacienții din cohorta de studiu au fost generați prin imputare un total de 63242 de transcripți pentru fiecare probă analizată. Controlul calității rezultatelor imputației a fost efectuat prin eliminarea transcripților cu o frecvență a alelelor minore mai mică de 1%, o rată de determinare de 0.95. Dintre cei 63242 de markeri, doar 7000 de markeri au îndeplinit criteriile de filtrare. Ulterior a fost efectuat un test de asociere între markerii imputați ($n=63242$) și un fenotip reprezentat de biopsia pozitivă pentru cancer colorectal.

Pentru analiza transcriptomică a fost utilizat limbajul R în cadrul mediului integrat de dezvoltare R Studio, care permite o organizare modulară și reproductibilă a întregului flux de lucru bioinformatic. Analizele au fost realizate și structurate într-un fișier, ce a funcționat ca punct central pentru gestionarea tuturor scripturilor și rezultatelor grafice. Fișierul de proiect a fost utilizat pentru definirea automată a directorului de lucru, permițând acces consistent la graficele salvate, păstrarea integrității și reproductibilității mediului de lucru, asigurând că toate scripturile se execută într-un context coerent. Această abordare a permis rularea integrată a unui script central (*Ursu_Alexandr_expresia_genelor.Rdm*), care conține atât pașii analitici (preprocesare, filtrare, modelare statistică), cât și generarea automată a rezultatelor vizuale și narrative, sub forma unui document *Word*. Această metodă oferă o trasabilitate completă a pașilor analitici, facilitând validarea și reutilizarea ulterioară a fluxului de lucru în alte studii.

5.2. Selectarea și analiza comparativă a markerilor de expresie genetică obținuți pentru reproducerea rezultatelor raportate în literatura de specialitate

Pentru verificarea veridicității prezenței markerilor obținuți prin biopsie la pacienții din studiul de față, am efectuat o analiză comparativă a acestora, utilizând catalogul NHGRI-EBI GWAS (*National Human Genome Research Institute Home*) de studii de asociere la nivel de

genom publicate [177, 178], sistematic revizuiind literatura de specialitate privind variantele asociate cu CCR. În perioada anilor 2015-2024 au fost căutate, accesate și analizate datele literaturii de specialitate și recomandările cele mai recente referitoare la biomarkerii genomici specifici CCR, fiind selectate prin intermediul motoarelor de căutare PubMed, PubMed Central, Medline, ScienceDirect, Embase, Google Scholar. Pentru a identifica articolele necesare au fost utilizate variantele române și engleze ale următoarelor cuvinte-cheie: cancer colorectal, markeri genomici, biopsie, secvențiere ARN, revista literaturii. Au fost selectate toate publicațiile și rezumatele care conțin revista literaturii și meta-analize. Pentru detectarea surselor literare suplimentare, au fost examinate listele de referințe din fiecare articol inclus. Pentru fiecare referință literară selectată s-au colectat informații privind metoda de genotipare, sursa de control, cohorta de replicare, stabilind o frecvență a alelei minore de peste 5%. În urma căutării au fost identificate 47 de articole. După eliminarea dublărilor au fost evidențiați 20 markeri distincți, 10 markeri dintre cei identificați nu au furnizat alela testată și fără să se încadreze în 95%CI. Dintre restul 10 markeri comuni depistați și menționați în literatura de specialitate ca fiind predictorii ai CCR, am identificat 6 markeri din probele prelevate de la pacienții din studiul de față (tabelul 24). Markerii obținuți au fost selectați în baza log2FoldChange (log2FC), numărul mai mare fiind indicator de prezență mărită a transcripților și rata de descoperire falsă ($p\text{-adj(FDR)} < 0.05\%$), indicând probabilitatea ajustată pentru confirmare.

Tabelul 24. Markerii secvențiați cu cele mai importante valori semnificative

Denumire marker	Cromozom*	Poziție*	Base Mean	log2 Fold Change	p value	p-adj (FDR)
ABHD16B	Chr 20	63.861.498-63.862.988	73.1157	9.13489	0.000314516	0.001048
BACH1-IT	Chr 21	29.496.046-29.500.387	125.2627	10.55968	0.000528852	0.001058
ARPP19P1	Chr 5	180.982.174-180.987.560	123.243	10.34907	0.0004356	0.001089
BNIP3P20	Chr 19	20.351.502-20.352.079	98.0814	9.71834	0.0014285	0.002041
C15orf32	Chr 15	92.471.653-92.501.119	90.0937	8.95804	0.00319374	0.003194
VWA3B	Chr 2	98.087.116-98.330.616	647.0456	9.10061	0.00224577	0.002495
WDPCP	Chr 2	63.119.559-63.840.826	101.5674	11.33582	0.000198945	0.000995
ZNF738	Chr 19	21.358.930-21.388.582	64.2895	10.44028	0.000611559	0.001019
ZNF74	Chr 22	20.394.115-20.408.461	133.177	8.46168	0.0014731	0.001841
ZNFX1	Chr 20	47.862.437-47.894.594	370.7101	13.36414	0.00000971976	0.000097

*conform **GeneCards** – The Human Gene Database

Conform datelor prezentate în tabelul 24, în cadrul acestui studiu am utilizat *GeneCards* pentru a analiza și descrie markerii obținuți prin secvențierea ARN-ului în probe biologice relevante pentru neoplaziile colonice. Datele secvențiate de ARN au fost preprocesate și mapate pe genomul de referință. Markerii diferit exprimați au fost selectați și analizați pentru a obține informații despre funcționalitatea, expresia tisulară și posibilele implicări în procesele neoplazice colorectale. Utilizarea *GeneCards* a permis identificarea unor markeri cu relevanță biologică în carcinogeneza colonică. Corelarea acestora cu datele obținute în studiul de față a oferit perspective asupra rolului funcțional al anumitor gene în patologia studiată. În cadrul acestui studiu au fost depistate și analizate cele 6 gene (tabelul 24) cu cele mai semnificative valori de expresie diferențială. Utilizând baza de date *GeneCards*, am examinat caracteristicile acestora, incluzând funcțiile biologice, expresia tisulară, interacțiunile moleculare și relevanța acestora în patologia neoplazică colonică. Analiza a evidențiat implicarea acestor gene în procese fundamentale, precum proliferarea celulară, reglarea apoptozei și mecanismele inflamatorii asociate tumorigenezei. Corelarea datelor obținute cu informațiile disponibile în *GeneCards* a oferit o perspectivă detaliată asupra posibilelor roluri ale acestora ca biomarkeri moleculari sau ținte terapeutice în neoplaziile colonice.

În continuare, vom descrie individual fiecare dintre cele 6 gene selectate, evidențiind caracteristicile principale ale acestora, funcțiile biologice și implicațiile în patologia neoplazică colonică:

- **ABHD16B** – am examinat poziția de expresie a genei în țesuturile tractului digestiv prin comparație cu celelalte țesuturi disponibile, utilizând datele care pot fi găsite în baza de date publică *The Human Protein Atlas* versiunea 23.0 [179] și a fost găsită o valoare mare de expresie pentru această genă (figura 30).

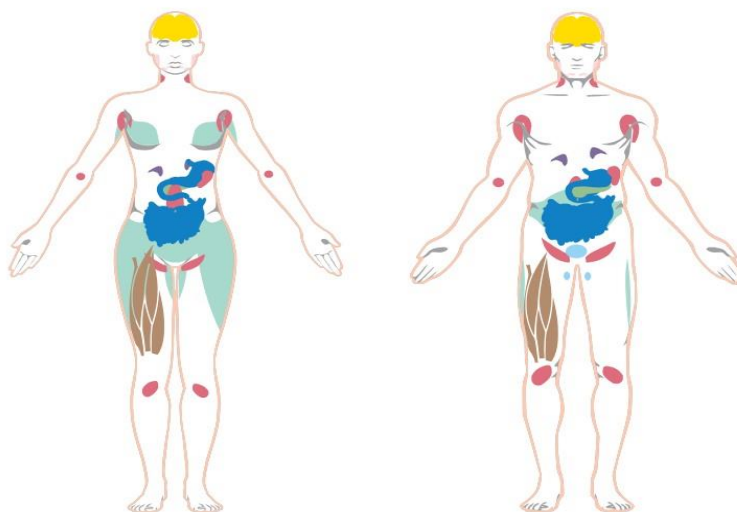


Figura 30. Anatomograma genei ABHD16B: nivelurile de expresie și depistare a acesteia în țesuturi [179]

Conform datelor disponibile pe *The Human Protein Atlas*, expresia genei ABHD16B în CCR este caracterizată prin colorație citoplasmatică și/sau nucleară moderată. Această observație sugerează o expresie redusă a proteinei ABHD16B în majoritatea cazurilor de neoplazii colorectale. Rezultate similare au prezentat și analizele imunohistochimice prezentate în aceeași sursă. Pentru a realiza investigația biologică privind nivelul de expresie al genei ABHD16B în țesuturile tractului digestiv, considerăm oportună examinarea colecției de probe care este disponibilă public pentru uz științific pe *The Human Protein Atlas* [179], pentru țesuturile de la nivelul colonului prezentată în figura 31.

COLON - HPA RNA-seq ⁱ									
Average nTPM ⁱ		0.8							
	Colon sample 67 nTPM: 3.2								
	<table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>65</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>10</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>25</td></tr></table>			Cell types	%	Glandular cells:	65	Smooth muscle cells:	10
Cell types	%								
Glandular cells:	65								
Smooth muscle cells:	10								
Other cell types:	25								
	Colon sample 69 nTPM: 1.5								
	<table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>55</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>5</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>40</td></tr></table>			Cell types	%	Glandular cells:	55	Smooth muscle cells:	5
Cell types	%								
Glandular cells:	55								
Smooth muscle cells:	5								
Other cell types:	40								
	Colon sample 76 nTPM: 1.8								
	<table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>25</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>5</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>70</td></tr></table>			Cell types	%	Glandular cells:	25	Smooth muscle cells:	5
Cell types	%								
Glandular cells:	25								
Smooth muscle cells:	5								
Other cell types:	70								
	Colon sample 300 nTPM: 0								
	<table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>15</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>20</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>65</td></tr></table>			Cell types	%	Glandular cells:	15	Smooth muscle cells:	20
Cell types	%								
Glandular cells:	15								
Smooth muscle cells:	20								
Other cell types:	65								
	Colon sample 381 nTPM: 0								
	<table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>50</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>15</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>35</td></tr></table>			Cell types	%	Glandular cells:	50	Smooth muscle cells:	15
Cell types	%								
Glandular cells:	50								
Smooth muscle cells:	15								
Other cell types:	35								
	Colon sample 389 nTPM: 0								
	<table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>35</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>10</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>55</td></tr></table>			Cell types	%	Glandular cells:	35	Smooth muscle cells:	10
Cell types	%								
Glandular cells:	35								
Smooth muscle cells:	10								
Other cell types:	55								
	Colon sample 391 nTPM: 0								
	<table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>10</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>45</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>45</td></tr></table>			Cell types	%	Glandular cells:	10	Smooth muscle cells:	45
Cell types	%								
Glandular cells:	10								
Smooth muscle cells:	45								
Other cell types:	45								

Figura 31. Expresia dinamică a genei ABHD16B în țesuturile de la nivelul colonului [179]

- **VWA3B** – conform *The Human Protein Atlas*, datele disponibile privind expresia genei VWA3B în CCR sunt prezente, dar limitate. Sunt prezentate doar câteva cazuri de neoplazii colorectale care au avut colorație citoplasmatică și/sau nucleară moderată. Alte țesuturi maligne nu au prezentat această expresie.
- Pentru realizarea investigației biologice privind nivelul de expresie al genei VWA3B în țesuturile colonului, am considerat oportun să examinăm în detaliu colecția de probe care este disponibilă pe platforma *The Human Protein Atlas* (figura 32).

Average nTPM ⁱ		0.1																	
 Male, age 54	Colon sample 67 nTPM: 0.2 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>65</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>10</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>25</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	65	Smooth muscle cells:	10	Other cell types:	25	 Female, age 57	Colon sample 68 nTPM: 0.2 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>40</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>5</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>55</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	40	Smooth muscle cells:	5	Other cell types:	55
Cell types	%																		
Glandular cells:	65																		
Smooth muscle cells:	10																		
Other cell types:	25																		
Cell types	%																		
Glandular cells:	40																		
Smooth muscle cells:	5																		
Other cell types:	55																		
 Male, age 80	Colon sample 69 nTPM: 0.1 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>55</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>5</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>40</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	55	Smooth muscle cells:	5	Other cell types:	40	 Male, age 68	Colon sample 70 nTPM: 0.2 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>35</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>10</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>55</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	35	Smooth muscle cells:	10	Other cell types:	55
Cell types	%																		
Glandular cells:	55																		
Smooth muscle cells:	5																		
Other cell types:	40																		
Cell types	%																		
Glandular cells:	35																		
Smooth muscle cells:	10																		
Other cell types:	55																		
 Female, age 68	Colon sample 76 nTPM: 0 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>25</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>5</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>70</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	25	Smooth muscle cells:	5	Other cell types:	70	 Female, age 61	Colon sample 299 nTPM: 0.1 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>5</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>65</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>30</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	5	Smooth muscle cells:	65	Other cell types:	30
Cell types	%																		
Glandular cells:	25																		
Smooth muscle cells:	5																		
Other cell types:	70																		
Cell types	%																		
Glandular cells:	5																		
Smooth muscle cells:	65																		
Other cell types:	30																		
 Male, age 80	Colon sample 300 nTPM: 0.1 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>15</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>20</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>65</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	15	Smooth muscle cells:	20	Other cell types:	65	 Female, age 78	Colon sample 368 nTPM: 0.2 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>45</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>5</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>50</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	45	Smooth muscle cells:	5	Other cell types:	50
Cell types	%																		
Glandular cells:	15																		
Smooth muscle cells:	20																		
Other cell types:	65																		
Cell types	%																		
Glandular cells:	45																		
Smooth muscle cells:	5																		
Other cell types:	50																		
 Male, age 84	Colon sample 381 nTPM: 0.1 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>50</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>15</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>35</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	50	Smooth muscle cells:	15	Other cell types:	35	 Male, age 80	Colon sample 384 nTPM: 0 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>20</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>35</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>45</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	20	Smooth muscle cells:	35	Other cell types:	45
Cell types	%																		
Glandular cells:	50																		
Smooth muscle cells:	15																		
Other cell types:	35																		
Cell types	%																		
Glandular cells:	20																		
Smooth muscle cells:	35																		
Other cell types:	45																		
 Female, age 78	Colon sample 389 nTPM: 0.1 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>35</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>10</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>55</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	35	Smooth muscle cells:	10	Other cell types:	55	 Female, age 69	Colon sample 391 nTPM: 0 <table><tr><th>Cell types</th><th>%</th></tr><tr><td>Glandular cells:</td><td>10</td></tr><tr><td>Smooth muscle cells:</td><td>45</td></tr><tr><td>Other cell types:</td><td>45</td></tr></table>	Cell types	%	Glandular cells:	10	Smooth muscle cells:	45	Other cell types:	45
Cell types	%																		
Glandular cells:	35																		
Smooth muscle cells:	10																		
Other cell types:	55																		
Cell types	%																		
Glandular cells:	10																		
Smooth muscle cells:	45																		
Other cell types:	45																		

Figura 32. Expresia dinamică a genei VWA3B în țesuturile de la nivelul colonului [179]

Expresia scăzută a acestei gene în colon sugerează că ar putea fi necesare mai multe cercetări privind rolul potențial al genei în fiziopatologia abordată în această teză. Conform datelor

disponibile în *The Human Protein Atlas*, expresia genelor **WDPCP**, **ZNF738**, **ZNF74** și **ZNFX1** în contextul cancerului colorectal este limitată, dar se sugerează că aceste gene pot fi considerate markeri pentru acest tip de cancer. Gena **WDPCP** este implicată în polaritatea celulară planară. Datele disponibile nu indică o expresie semnificativă a acestei gene în CCR, dar nu limitează utilizarea sa ca marker pentru această afecțiune. **ZNF738** și **ZNF74** fac parte din familia proteinelor cu braț de zinc, care acționează ca factori de transcripție și joacă roluri esențiale în reglarea expresiei genice. Cu toate acestea, nu există suficiente date care să indice o expresie relevantă a acestor gene în cancerul colorectal. **ZNFX1** codifică o proteină implicată în reglarea transcripțională și în răspunsul imun. Datele vagi referitoare la expresia acestei gene în CCR nu împiedică evaluarea potențialului său ca marker pentru această afecțiune. Deși aceste gene, la moment nu dispun de suficiente informații și dovezi ca fiind markeri siguri pentru CCR, este important de menționat că proteinele cu braț de zinc, joacă roluri semnificative în dezvoltarea și progresia acestui tip de cancer. De exemplu, gena **ZNF3** este supraexprimată în țesuturile și celulele de neoplazie colonică, fiind asociată cu proliferarea, migrarea și invazia celulară prin reglarea **MMP1** și **TWIST**. În contrast, **ZNF575** are un efect inhibitor asupra creșterii tumorale în CCR, sugerând un rol de supresor tumoral [179].

Pentru a demonstra asocierea dintre datele clinice, morfologice, histologice și moleculare obținute în cadrul studiului, este prezentat mai jos un caz clinic reprezentativ, care ilustrează integrarea acestor parametri în evaluarea diagnostică și în fundamentarea conduitei terapeutice.

Caz clinic: Pacientul M., b/71 ani, f/o nr. 2211189, inclus în lotul pacienților cu polipi colonici multipli a fost diagnosticat cu polipi adenomatoși cu displazie de grad ușor și a fost urmărit pe o perioadă de doi ani, timp în care a fost monitorizat la intervale de șase luni de 5 ori, fiind supus colonoscopiei și polipectomiei repetate. Pacientul a fost inclus în analiza moleculară a studiului pilot RNA-seq, care a evidențiat expresia diferențiată a mai multor gene implicate în procesele inflamatorii și proliferative ale mucoasei colonice. Dintre acestea, s-a remarcat modificarea expresiei genei **ABHD16B** cu semnificație potențială în reglarea homeostaziei lipidice și a răspunsului imun intestinal (figura 33).

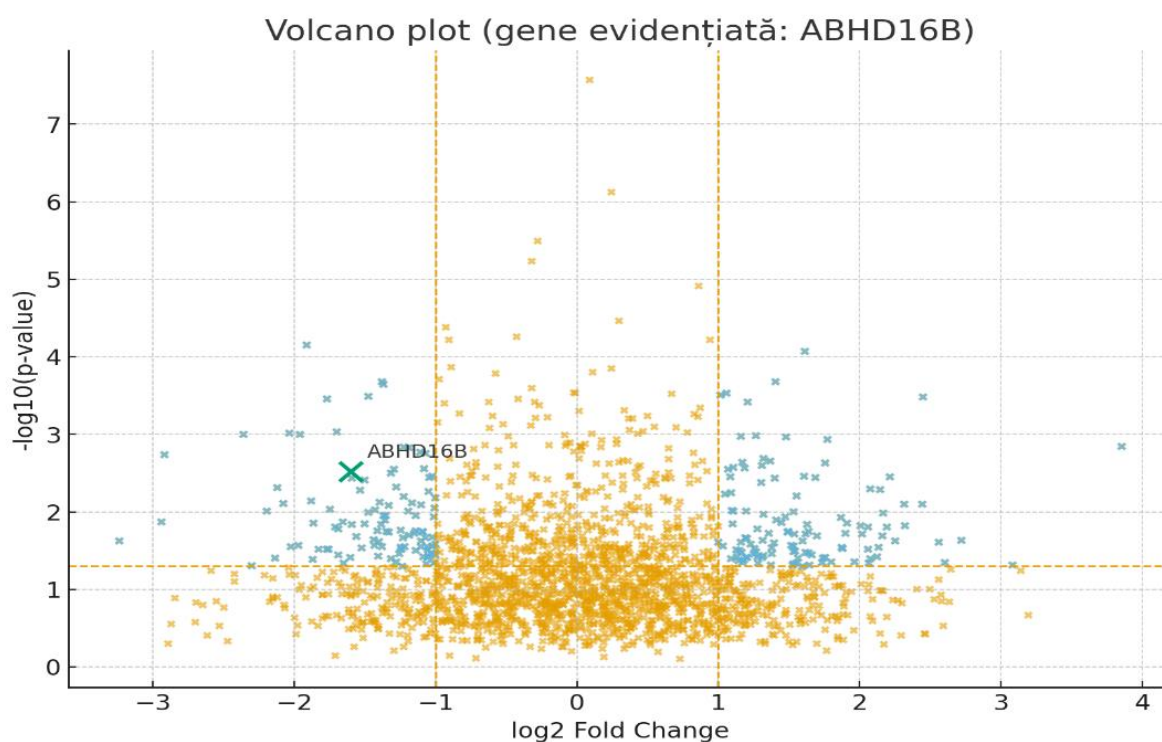


Figura 33. Diagrama *Volcano* a expresiei genice al materialului biptic în cazul pacientului M. (f/o nr.2211189)

Supraexpresia genelor din partea dreaptă a diagramei reflectă activarea căilor proliferative și imune, în timp ce **ABHD16B**, prin poziționarea sa în zona de subexpresie (partea stângă a diagramei), poate fi considerată un marker al pierderii controlului inflamator și metabolic în leziunile adenomatoase, susținând ipoteza progresiei către fenotip neoplazic. Corelând datele clinico-morfologice cu rezultatele moleculare, cazul prezent susține ipoteza conform căreia subexpresia genei **ABHD16B** poate reprezenta un marker de tranziție între inflamația cronică și neoplazia epitelială precoce, ce determină necesitatea monitorizării continue (colonoscopia) la interval de 6 luni în vederea depistării procesului malign în stadii precoce.

Această constatare justifică implementarea unei strategii personalizate de monitorizare a pacienților cu leziuni premaligne multiple, bazată pe urmărirea dinamicii expresiei genice, a controlului factorilor proinflamatori și prevede: continuarea supravegherii colonoscopice la intervale de 6 luni, având în vedere antecedentele de recurență polipoidă; reevaluare moleculară periodică a expresiei **ABHD16B** și a genelor corelate (**ZNFX1**, **HLA-F**) la eventualele recidive.

Cu toate acestea, deși în cadrul studiului de față gena **ABHD16B** a prezentat o valoare ridicată de expresie în probele analizate, nu există în prezent suficiente date în literatura de specialitate care să susțină rolul său ca marker predictiv sau diagnostic în CCR. Sursele disponibile, inclusiv *The Human Protein Atlas* și *GeneCards*, nu indică o asociere semnificativă între expresia acestei gene și carcinogeneza colorectală, iar **ABHD16B** nu este menționată în ghidurile sau lucrările științifice actuale ca biomarker validat pentru această patologie. Conform

datelor din *The Human Protein Atlas*, expresia **VWA3B** în țesuturile de CCR este scăzută, iar analiza supraviețuirii pacienților cu CCR nu indică o asociere semnificativă între nivelul de expresie al **VWA3B** și prognosticul pacienților cu acest tip de cancer. Cu toate că, celelalte 4 gene **WDPCP**, **ZNF738**, **ZNF74** și **ZNF1** nu sunt markeri specifici pentru cancerul colorectal conform datelor disponibile, alte proteine cu braț de zinc pot avea roluri oncogene sau de supresie tumorală în această boală. O înțelegere aprofundată a mecanismelor de acțiune ale acestor proteine ar putea contribui la descoperirea de noi indicatori diagnostici și prognostici, precum și la dezvoltarea de terapii țintite pentru CCR. Dar în contextul de analiză bioinformatică a studiului pilot efectuat, este posibil ca aceste gene să fie un rezultat preliminar care necesită validare suplimentară. Acest aspect sugerează necesitatea unor cercetări suplimentare pentru clarificarea potențialului biologic sau clinic al acestora.

5.3. Analiza expresiei diferențiate a genelor în funcție de stadiul tumoral

În cadrul acestui studiu s-a realizat o analiză transcriptomică a 84 probe biologice de sânge periferic, colectate de la pacienți cu neoplașii colonice (polipi și neoplasme), utilizând tehnologia RNA-seq și instrumente bioinformatică din ecosistemul *R/Bioconductor*.

Obiectivul a fost identificarea genelor cu expresie diferențială în diverse stadii de progresie tumorală (stadiul I–IV) comparativ cu o stare de referință non-malignă (stadiul 0). Datele brute sub formă de matrice de conturi au fost prelucrate și normalizate folosind pachetul DESeq2. Genele cu expresie scăzută (sub 5000 *total reads*) au fost filtrate pentru a asigura robustețea statistică. Condițiile experimentale au fost definite în funcție de stadiile tumorale, iar comparația principală a vizat identificarea diferențelor semnificative de expresie față de stadiul de referință (stadiul 0). Cele mai semnificative 20 gene diferențial exprimate ($\log_2\text{FoldChange} > 1$, $p\text{-adj} < 0.05$) pentru fiecare stadiu tumoral comparativ cu stadiul 0 sunt prezentate desfășurat în anexa 6. În tabelul 25 sunt reprezentate genele în ansamblu exprimate pe stadii tumorale la pacienții din cohorta de studiu.

Tabelul 25. Genele diferențial exprimate pe stadii tumorale la pacienții din cohorta de studiu

Stadiul I vs 0	Stadiul II vs 0	Stadiul III vs 0	Stadiul IV vs 0
UACA	MISFA	ENSG00000274396	ENSG00000284931
KDM3B	THBS3-AS1	ENSG00000291298	THBS3-AS1
PMM2	TUBB6	VPS9D1-AS1	ENSG00000270322
TRAPPC1	IMMTP1	MRPL23	MISFA
RPRD2	MIR3681HG	HTATSF1P2	MIR4464
TRAK1	SMYD3	MIR140	MIR3681HG
MIR137HG	TRGV8	THBS3-AS1	SRP19
IGHV1-17	SLC30A10	MIR410	IMMTP1
THBS3-AS1	NTM-AS1	TSM	PDCD6-AHRR
IFNG-AS1	MIR600HG	ENSG00000270322	ENSG00000255288
MAN2B2	MIR217HG	TRGV8	TRGV8
Metazoa SRP	MIR205HG	IMMTP1	SMYD3

MIR4437	VWA1	MIR3681HG	RPP14
ENSG00000270322	RPP14	ENSG00000273885	ZNF300
ZCCHC14	ZNF300	MIR3670-2	MIR22HG
ENSG00000280438	ZNF300	SMYD3	LINC02790
MIR3681HG	SMIM13	RPP14	SMIM13
PDCD6-AHRR	MIR122HG	MIS12	ENSG00000248770
HSPD1	TIMP1	NDUFA6	TSPO2
MIR4489	RPL38	MIR205HG	MIR302CHG
IFT88	MIR302CHG	TOMM34	RPL34-DT
TMTC4	SMCR5	SMIM13	MIR3667HG
PLOD2	UBL7	ZNF300	MIR7515HG
OR7C1	RPL34-DT	RPL34-DT	MIR4453HG
SMYD3	PSORS1C1	MIR578	LINC02593
IMMTP1	ENSG00000274691	ENSG00000274691	ENSG00000275632
WDR5B	SUPT7L	LINC02593	MIR548XHG
TRGV8	TRAM1L1	RNU11-5P	MIR4636
RPP14	MIR762HG	RNU7-126P	LINC00365
SNAP29	SNORD3J	SMCR5	RNU7-126P
ENSG00000278276	LINC02593	MIR3142HG	PDIA6
MIR206	NEFHP1	MIR302CHG	SPTLC3
NDST4	MIR124-2HG	MIR325HG	RNA5SP394
MRPS12	SNRK-AS1	MAVS	RNU6-1040P
MIR600HG	KRTAP26-1	MIR4290HG	MIS18A
MIR4422HG	TBRG4	UBL7	MIR8062
SNPH	UBLCP1	MIR3667HG	MIR124-2HG
SMIM13	ENSG00000283446	PDIA6	MIR3147HG
LINC02790	ENSG00000249463	LARRPM	UBE2QL1
PNPLA7	MIR3147HG	RNU6-504P	KRTAP26-1
RNASE10	VWA2	MISP	PRRG3
MTCH1P2	SMIM19	TRAM1L1	MIR4280HG
TMEM250	NPR2	MIR4453HG	MIR5087
RNU6-1170P	RNU6-195P	MIR3685	MTND5P24
MIR3663HG	MTND5P24	MIR663AHG	ENSG00000255648
MIR4453HG	PRRG3	RPL38	MIR663AHG
MIR493HG	RNU6-604P	UBE2QL1	SNORA63
ENSG00000248770	RPF2	TSNAX-DISC1	TBRG4
RPL34-DT	MIR7515HG	VWA2	PSTK
ZNF300	SNORA63	KRTAP26-1	MKI67
POLR2M	KRTAP19-4	NEFHP1	KRTAP19-4
SEPTIN3	MKI67	UTP14C	SPTSSB
MIR4453	JRK	ENSG00000226565	RNU11-5P
SERPING1	MRO	PSTK	NPR2
LINC00365	UBE2E1	LSMEM1	ENSG00000283446
MIR548XHG		SNRK-AS1	MED29
NMUR1		UBLCP1	LINC03082
MIR4307HG		MKI67	JRK
ENSG00000225214		SNTN	MIS18BP1
ENSG00000283446		LINC00297	MRO
PSORS1C1			UBE2E1

Rezultatele analizei transcriptomice RNA-seq și selecția genelor ce a fost realizată pe baza valorii *log2FoldChange* și a semnificației statistice ($p < 0.05$), prezentăm o diagramă comparativă a celor mai semnificative 5 gene diferențial exprimate pentru fiecare stadiu al CCR (stadiile I–IV), comparativ cu stadiul 0 (considerat referință biologică) (figura 34).

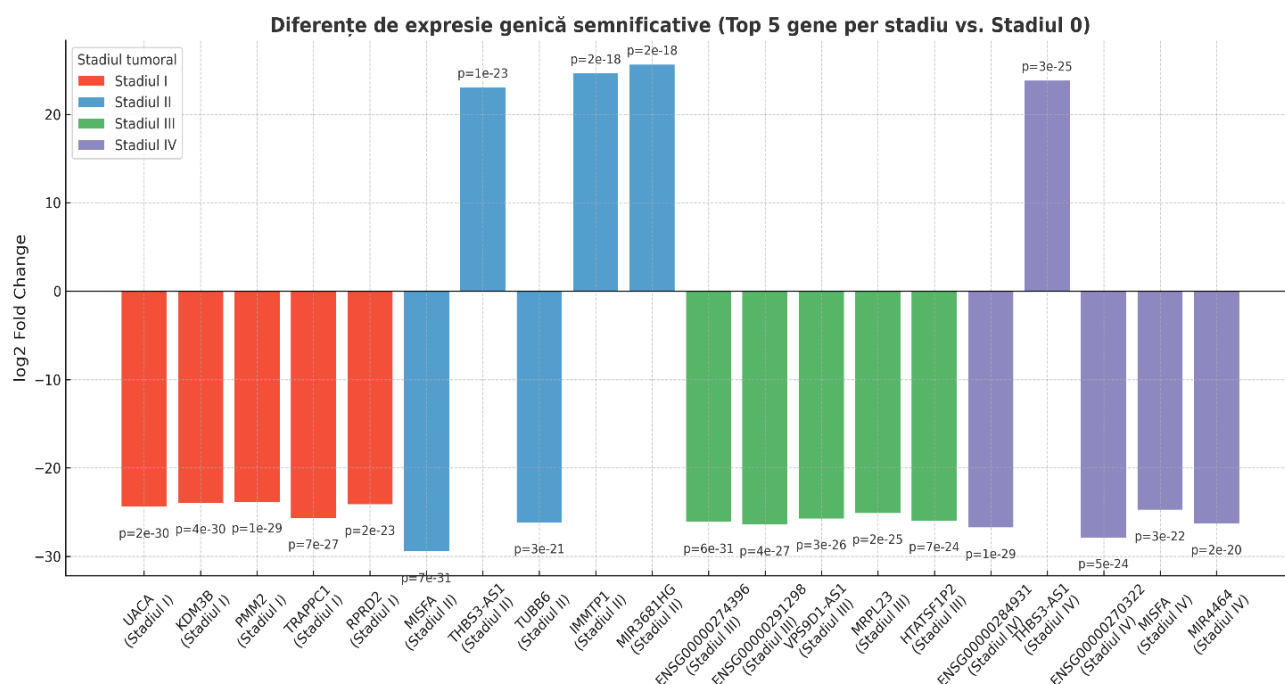


Figura 34. Diagrama comparativă a celor mai semnificative 5 gene diferențial exprimate pentru stadiile CCR

Graficul prezintă variațiile de expresie genică exprimate prin *log2 Fold Change* (axa verticală), pentru un total de 20 de gene (5 per stadiu), în comparație cu stadiul 0: valorile pozitive (bare orientate în sus) indică supraexprimare a genei respective în stadiul respectiv față de stadiul 0. Valorile negative (bare orientate în jos) reflectă o subexprimare semnificativă. Această diagramă oferă o perspectivă sintetică asupra modificărilor transcriptomice în funcție de stadiul tumoral, susținând necesitatea unei abordări diferențiate în diagnostic și tratament, bazată pe profilul molecular al pacienților. Selectarea genelor a fost ghidată de semnificația statistică și amplitudinea modificărilor de expresie, cu scopul de a identifica ținte potențiale pentru cercetări ulterioare în oncologia personalizată.

Pentru fiecare stadiu tumoral comparat cu stadiul de referință s-au generat grafice MA (*Mean-Average*) din programul R Studio, care indică variațiile relative de expresie genică (figurile 35-38). Acestea au evidențiat un număr consistent de gene supra- și subreglate în stadiile avansate (III–IV), semnalând activarea progresivă a unor căi moleculare asociate cu invazia și metastazarea.

În urma analizei diferențiale a expresiei genice între diferite stadii ale cancerului colorectal (I, II, III și IV) comparativ cu stadiul 0, dintr-un total de aproximativ 5000 de gene, au fost identificate 1867 de gene per grup cu expresie diferențiată semnificativ din punct de vedere statistic ($p\text{-adj} < 0.05$). Această selecție reflectă modificări moleculare progresive asociate cu avansarea stadiului tumoral, evidențiind gene candidate cu potențial rol în inițierea și progresia neoplaziei colonice. Selecția acestor gene prioritare s-a realizat pe baza valorilor *log2FoldChange*

ridicate și a unui nivel de semnificație ajustat ($p\text{-adj} < 0.05$), evidențiind acele transcripte cu potențial implicat direct în carcinogeneza colonică și diferențierea între stadiile clinice ale bolii. Această abordare permite o interpretare focalizată asupra celor mai reprezentativi biomarkeri pentru evoluția CCR.

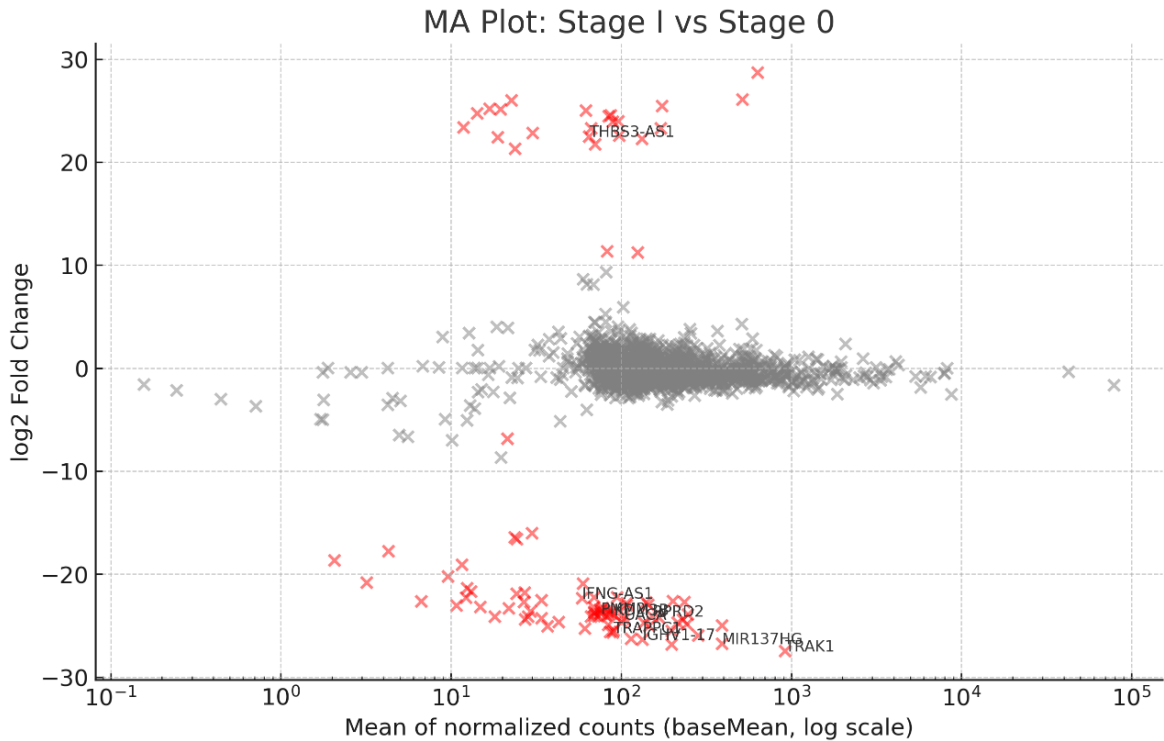


Figura 35. Diagrama *Mean-Average* al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stadiul I de neoplazie vs stadiul 0

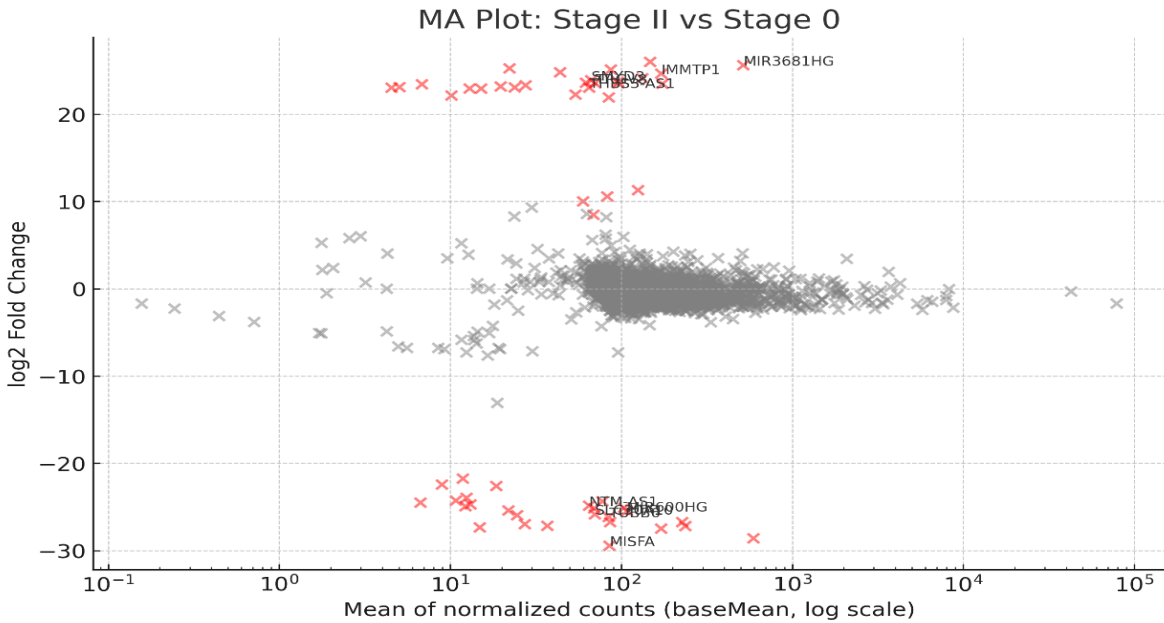


Figura 36. Diagrama *Mean-Average* al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stadiul II de neoplazie vs stadiul 0

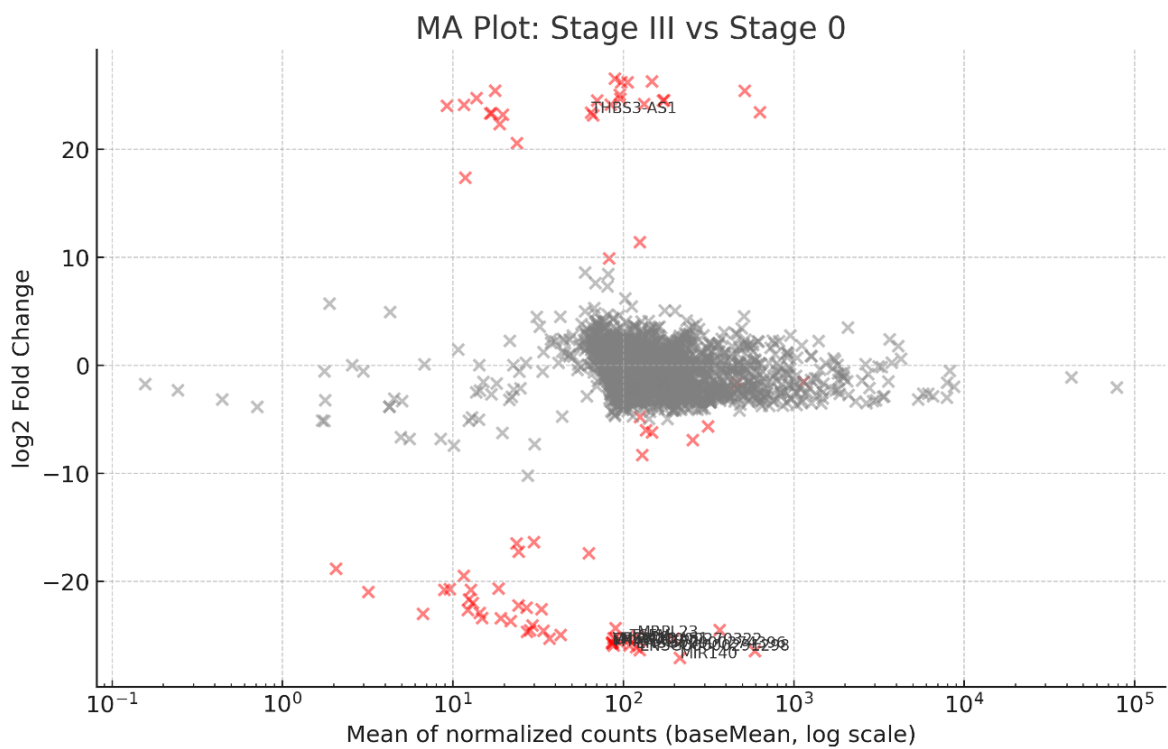


Figura 37. Diagrama *Mean-Average* al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stadiul III de neoplazie vs stadiul 0

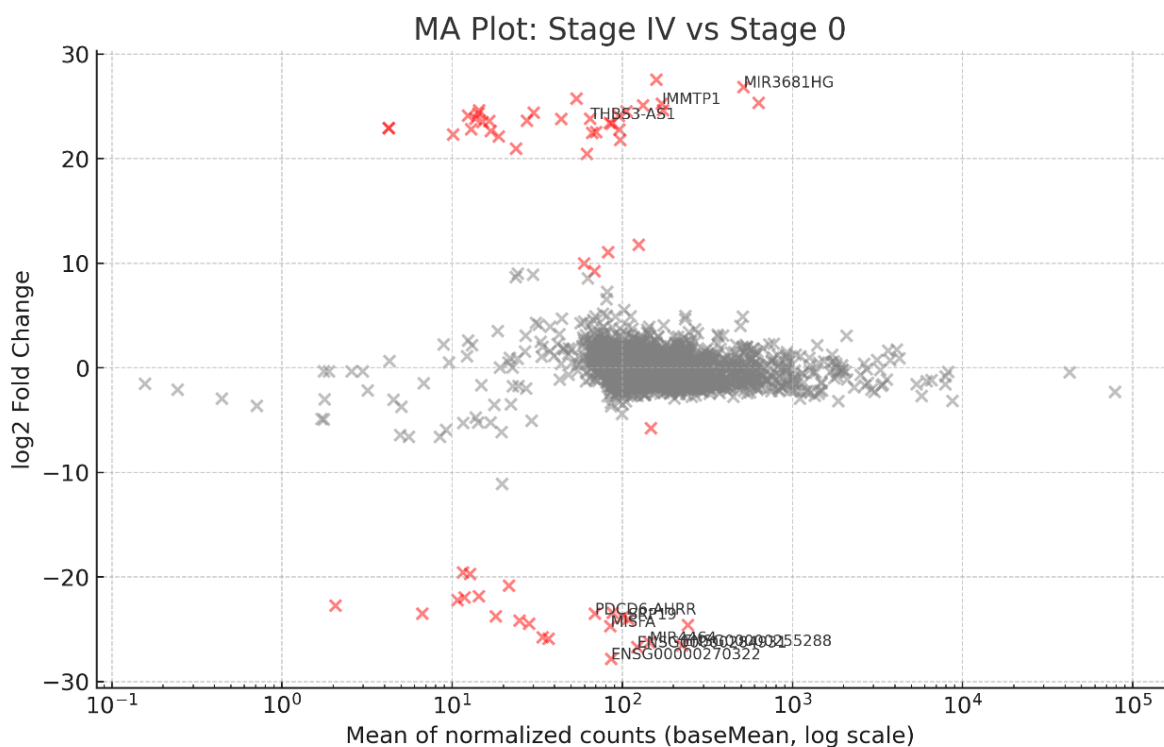


Figura 38. Diagrama *Mean-Average* al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stadiul IV de neoplazie vs stadiul 0

Pentru fiecare comparație a fost extrasă și vizualizată gena cu cea mai mică valoare p (corectat pentru testare multiplă), prin intermediul funcției *plotCounts* – expresia celei mai semnificative gene. Aceste grafice demonstrează clar diferențele de expresie între grupuri și confirmă relevanța biologică a descoperirilor.

Pentru a oferi o privire de ansamblu asupra întregului set de gene, evidențiind genele cu cele mai mari variații semnificative în funcție de valoarea p , am utilizat pachetul *EnhancedVolcano*. Totodată, pentru a facilita selecția celor mai relevante din punct de vedere biologic gene, acestea sunt colorate distinct și exprimate pe diagramele de tip *Volcano* pentru validarea ulterioară. Dintre cele 63702 gene pentru fiecare comparație s-au selectat 1867 de gene.

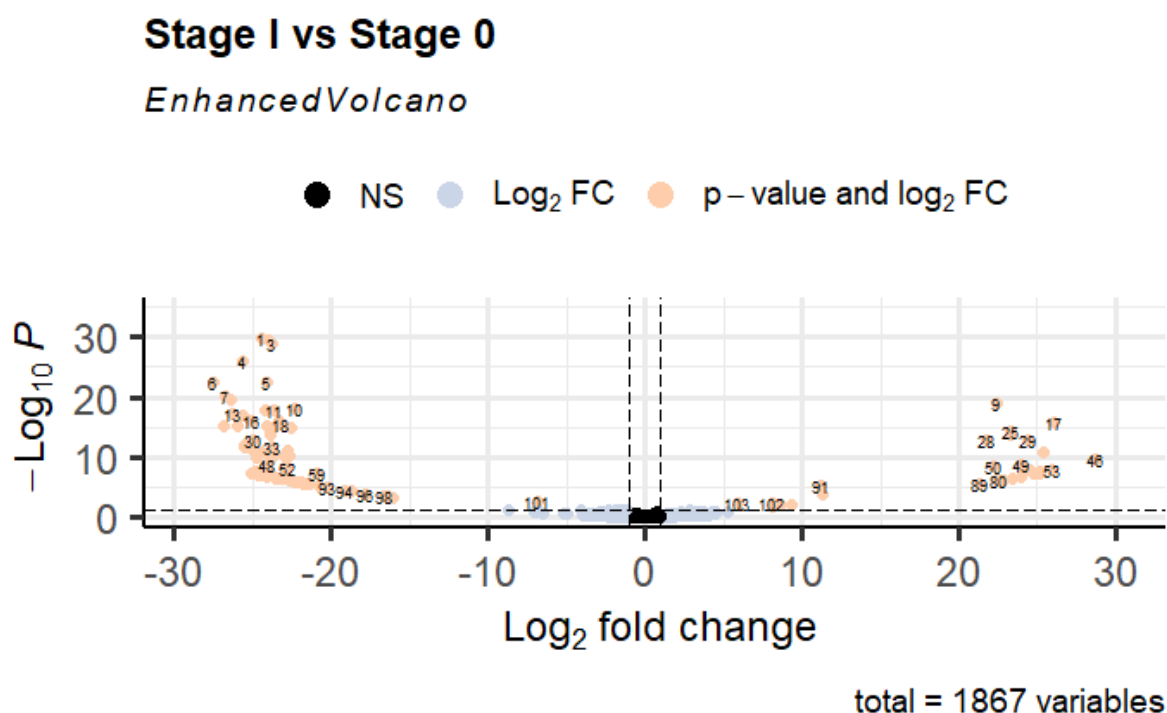


Figura 39. Diagrama *Volcano* a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul I vs stadiul 0

Diagrama de tip *Volcano* prezentat în figura 39 ilustrează analiza diferențială a expresiei genice între probele tumorale ale pacienților cu stadiul I de cancer colorectal și țesuturile control (stadiul 0). Axa X reprezintă valoarea $\text{log}_2 \text{Fold change}$ ($\text{log}_2 \text{FC}$), indicând modificarea relativă a expresiei genice: valorile pozitive → gene supraexprimate în stadiul I al bolii; valorile negative → gene subexprimate. Axa Y reprezintă semnificația statistică exprimată ca $-\text{log}_2 \text{FC}$: cu cât o genă este situată mai sus, cu atât diferența de expresie este mai semnificativă statistic. Punctele portocalii marchează genele care îndeplinesc ambele criterii: prag de semnificație statistică ($p < 0.05$); diferență relevantă de expresie ($\text{log}_2 \text{FC} > 1$). Cele mai multe gene semnificative sunt subexprimate în stadiul I al cancerului comparativ cu controlul (vizibil în partea stângă a graficului).

În cadrul acestui studiu a fost analizat un set de 1867 de gene, selectate pe baza criteriilor statistice de semnificație, cu scopul de a identifica modificările relevante în expresia genică între condițiile comparate. Acest număr reflectă totalul genelor care au trecut filtrele de calitate și au fost incluse în analiza diferențială. Genele etichetate numeric în diagramă sunt cu cele mai puternice semnături diferențiale (ex.: genele 5, 6, 7, 9 etc.). *Volcano plot*-ul pentru stadiul I vs stadiul 0 evidențiază un număr relevant de gene semnificativ subexprimate în stadiul incipient al cancerului colorectal, sugerând mecanisme timpurii de reglare negativă a expresiei genice. Aceste rezultate pot furniza indicii valoroase privind biologia moleculară a tranziției de la țesut normal la neoplazie incipientă.

În figura 40 diagrama *Volcano* evidențiază diferențele de expresie genică între probele tumorale din stadiul II al bolii și țesuturile control (stadiul 0).

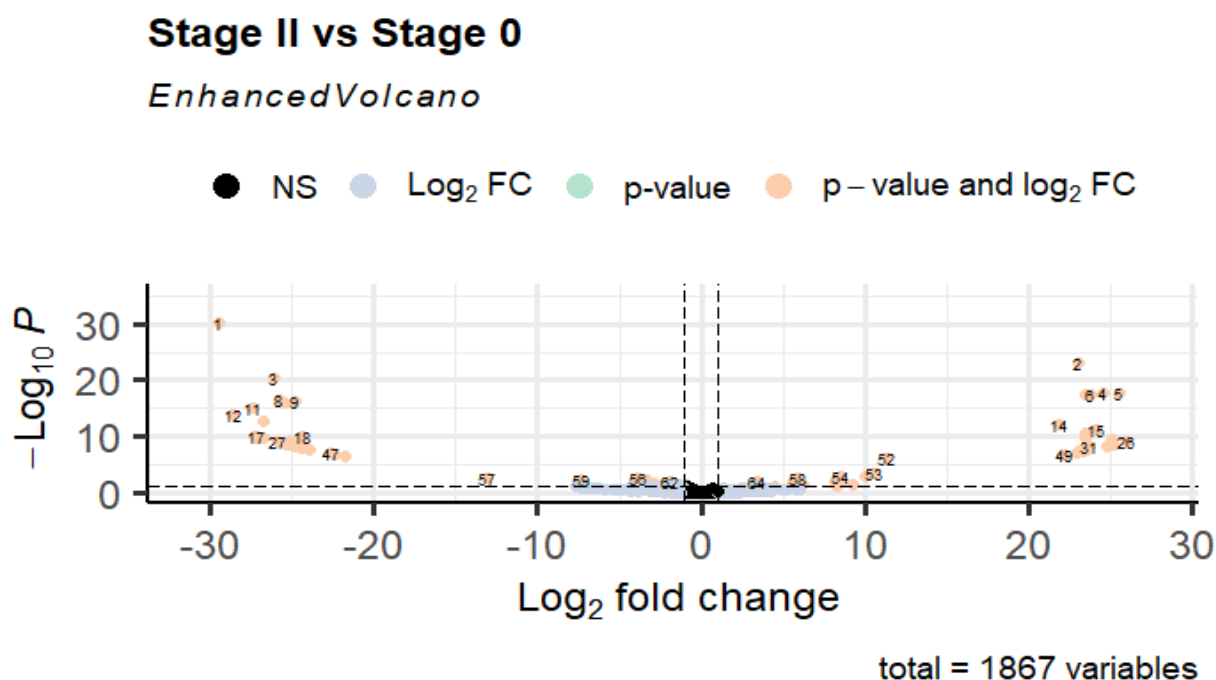


Figura 40. Diagrama Volcano a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul II vs stadiul 0

Analizând datele din figura 40, se observă o distribuție bilaterală a punctelor portocalii (gene semnificativ exprimate și statistic relevante), ceea ce sugerează prezența atât a genelor supraexprimate, cât și a celor subexprimate. De remarcat prezența genelor subexprimate în partea stângă a diagramei (ex.: genele 8, 9, 11, 17, 27); în partea dreaptă → gene supraexprimate (ex.: genele 2, 5, 6, 14, 31), acestea fiind considerate potențiali marcheri biologici sau ținte terapeutice.

În aceeași diagramă din figura 40 culorile punctelor indică: (1) negru: gene nesemnificative (NS); (2) albastru: doar *fold change* semnificativ; (3) verde: doar valoarea P semnificativ; (4) portocaliu: semnificative atât statistic, cât și ca magnitudine ($\log_2 FC > 1$ și $P < 0.05$).

Diferențele de expresie genică dintre probele tumorale la pacienții cu stadiul III al CCR și țesutul normal (stadiul 0) sunt reprezentate în figura 41.

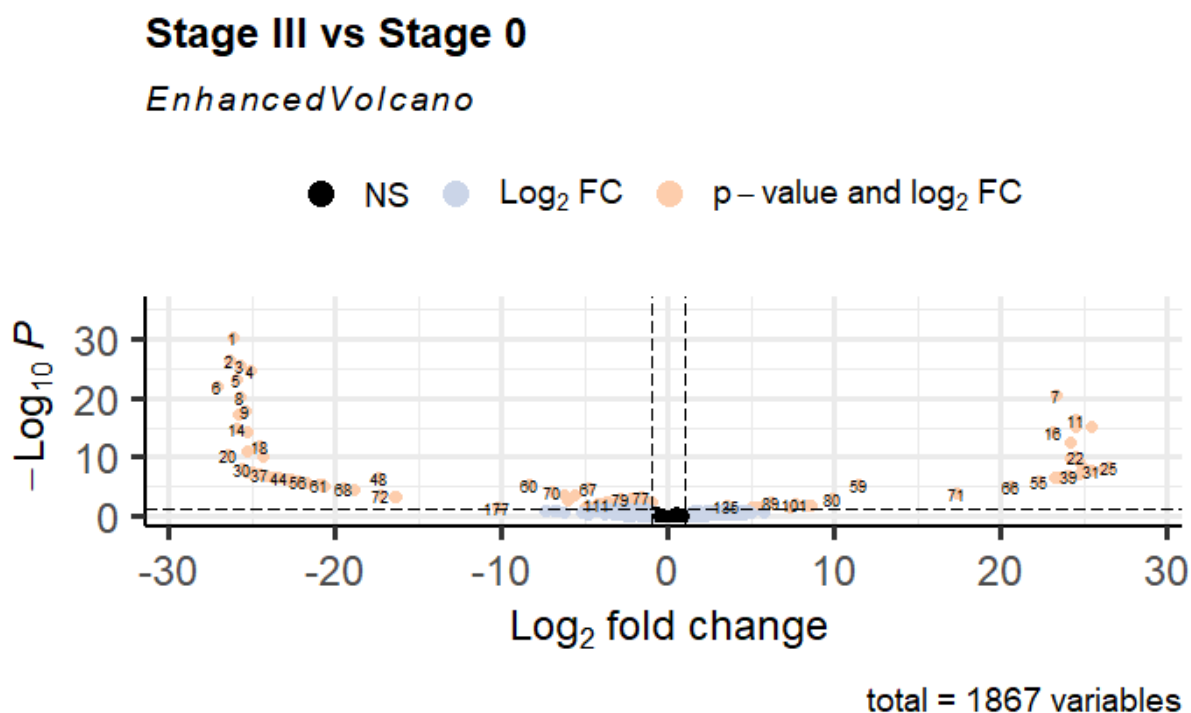


Figura 41. Diagrama Volcano a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul III vs stadiul 0

Conform datelor din această diagramă, se remarcă un număr semnificativ de gene subexprimate, evidențiate în partea stângă a imaginii. Partea dreaptă a diagramei conține gene supraexprimate, cum ar fi 0, 16, 22, 25, sugerând activarea unor căi de semnalizare specific progresiei tumorale avansate. Plus la aceasta, figura 41 reflectă o intensificare a dereglărilor transcripționale în progresia CCR. Prezența unui număr crescut de gene subexprimate ar putea indica inhibiția unor gene supresoare tumorale, în timp ce genele supraexprimate pot avea rol oncogen. Aceste rezultate susțin complexitatea pe care o dobândește profilul molecular al tumorilor odată cu avansarea evolutivă a bolii.

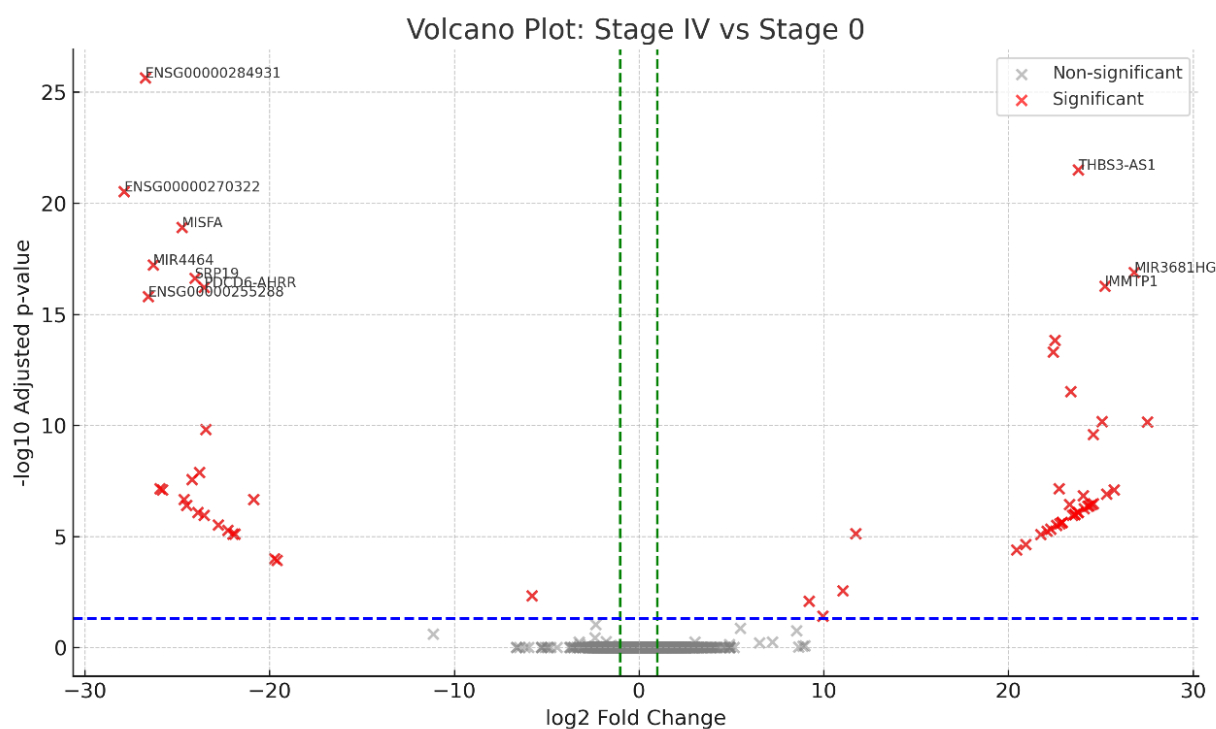


Figura 42. Diagrama Volcano a expresiei genice diferențiale la pacienții cu CCR de stadiul IV vs stadiul 0

Volcano plot-ul pentru stadiul IV vs stadiul 0 compară expresia genică diferențială între cele două condiții, oferind o privire clară asupra genelor cu modificări semnificative. Interpretarea acestei diagrame se face ținând cont de două axe esențiale: axa X: $\log_2(\text{Fold change})$ – arată cât de mult crește sau scade expresia unei gene în stadiul IV al cancerului față de stadiul 0; valori pozitive → gene supraexprimate în stadiul IV; valori negative → gene subexprimate în stadiul IV al CCR. Axa Y: $-\log_{10}(\text{padj})$ – reflectă semnificația statistică ajustată (cu cât valoarea e mai mare, cu atât semnificația e mai puternică); linia albastră orizontală – pragul de semnificație la $\text{padj} = 0.05$ ($-\log_{10}(0.05) \approx 1.3$); liniile verzi verticale – pragurile de expresie $\log_2\text{FC} = \pm 1$ (echivalent cu o dublare sau înjumătățire a expresiei). Această diagramă indică faptul că există un număr considerabil de gene semnificativ exprimate (roșii) în stadiul IV al bolii, indicând o disrupere transcriptomică majoră în acest stadiu avansat al CCR. Genele cu $\log_2\text{FC} > 1$ și $\text{padj} < 0.05$ ar putea fi implicate în procese de invazie tumorală, metastazare hepatică sau limfatică, modificări imunologice sau angiogeneză.

Utilizând *ComplexHeatmap*, a fost generat un *heatmap* (expresia globală a genelor diferențial exprimate), care evidențiază sumar modul în care genele exprimate diferențial se distribuie în eșantioane. Clusterele rezultate sugerează grupări distincte ale pacienților în funcție de stadiul bolii, indicând potențialul pentru markeri moleculari de diagnostic și prognostic (figura 43).

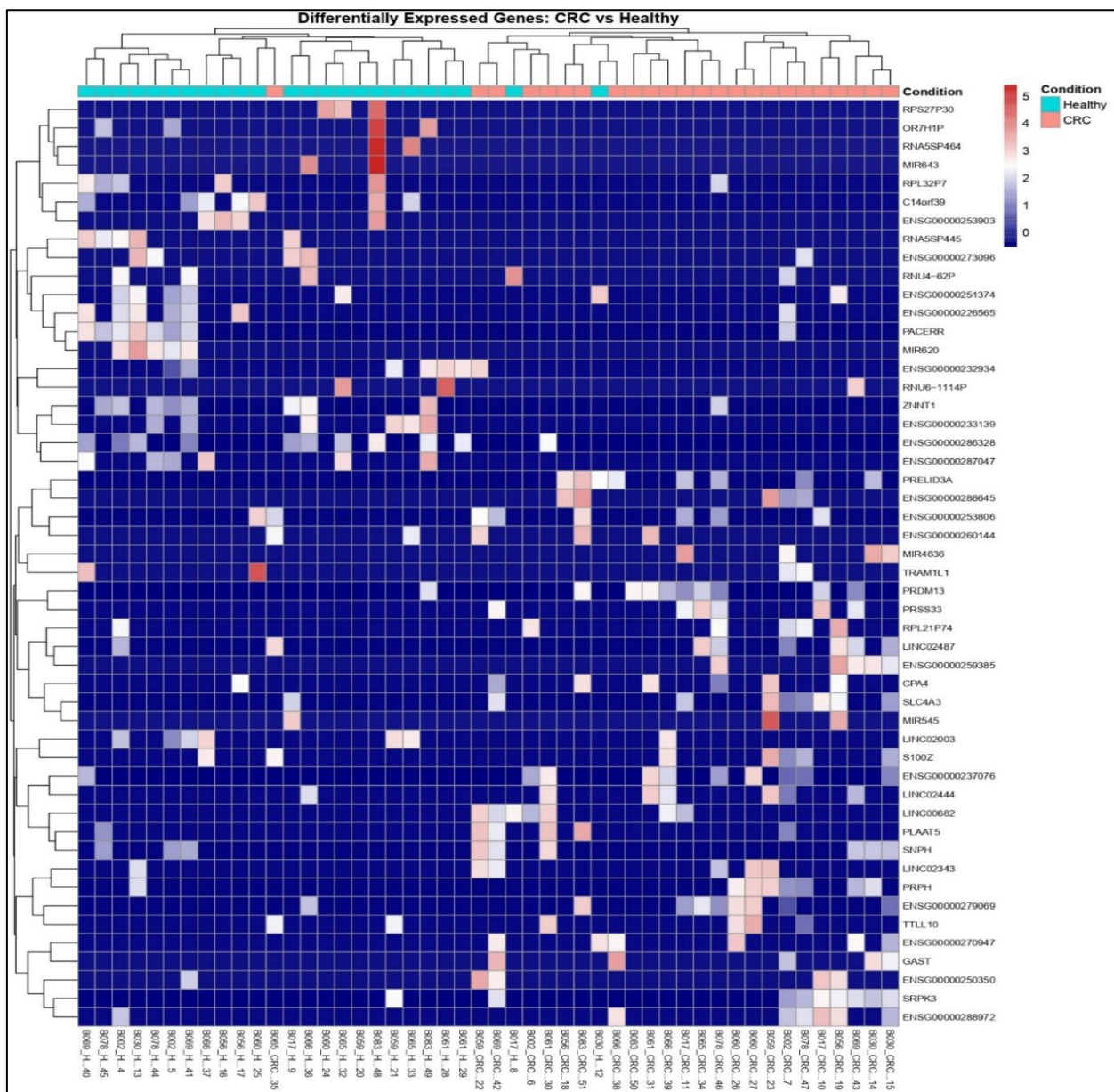


Figura 43. Diagrama Heatmap: expresia globală a genelor diferențial exprimate la pacienții incluși în cohorta de studiu (n=84)

Dendrograma din figura 43 reprezintă un heatmap sumar al genelor diferențial exprimate la pacienții cu CCR și probele provenite de la indivizii sănătoși. Axa X reprezintă eșantioanele biologice, grupate în funcție de apartenența la lotul de control (albastru – sănătoși) sau la lotul patologic (roșu – CCR). Axa Y listează genele cu expresie diferențială semnificativă între cele două loturi. Unele gene sunt etichetate explicit, precum RPS27P30, CPA4 și PRDM13, datorită relevanței biologice sau statistice ale acestora. În același timp scara culorilor exprimă: (1) roșu intens – nivel ridicat de expresie genică; (2) alb – expresie medie; (3) albastru închis – nivel scăzut de expresie genică. Dendrograma asociată indică o separare clară a eșantioanelor în funcție de statusul clinic. Această structurare sugerează o diferență sistematică în profilul de expresie între

grupurile celor cu neoplazie și celor sănătoși. Plus la aceasta, expresie diferențială: genele, precum CPA4 și PRDM13 prezintă o supraexprimare evidentă în lotul CCR (zone roșii). Alte gene, marcate prin tonuri albastre, sunt subexprimate în același lot, sugerând o posibilă inhibare funcțională.

Astfel, rezultatele obținute indică un profil progresiv de dereglare a expresiei genice, cu accentuare în stadiile avansate ale bolii. Unele gene identificate pot constitui biomarkeri potențiali, cu valoare clinică în evaluarea diagnosticului precoce sau în prognostic. Ulterior, au fost extrase genele care sunt diferențial exprimate cu semnificație statistică ($p_{adj} < 0.05$) în toate stadiile CCR (I, II, III, IV) comparativ cu stadiul 0. Aceste gene comune sunt: IMMTP1, JRK, KRTAP19-4, MKI67, MIR302CHG. Conform *The Human Protein Atlas* descriem semnificația funcțională a acestora în contextul oncologic și dovezile existente în literatura de specialitate privind asocierea acestora cu evoluția CCR.

Gena MKI67 codifică o proteină nucleară exprimată în mod exclusiv în fazele active ale ciclului celular (G1, S, G2, M), dar absentă în celulele aflate în repaus (G0). Este utilizată în mod curent ca marcator de proliferare celulară, inclusiv în diagnosticul și prognosticul CCR. Un nivel crescut de exprimare al MKI67 este asociat cu proliferare celulară accelerată, ceea ce corelează cu grade histologice mai avansate, agresivitate tumorală și prognostic negativ. Se utilizează în evaluarea răspunsului terapeutic și stratificarea riscului.

IMMTP1 este o genă slab caracterizată în literatura de specialitate, fiind descrisă ca un transcript exprimat în celulele T-imature. Nu există date consistente care să confirme rolul său direct în carcinogeneza colorectală. Deși nu a fost validat ca marker specific pentru CCR, prezența expresiei diferențiate în analiza transcriptomică poate sugera un rol indirect în reglarea imunologică a microambientului tumoral.

JRK este un omolog al unei gene implicate în epilepsie (în special în formele mioclonice juvenile), dar recent a fost implicat în controlul transcripției și stabilității genomului. Poate avea roluri în reglarea expresiei genelor asociate ciclului celular. Deși nu există studii directe în CCR, unele cercetări sugerează implicarea JRK în alte tipuri de cancer (inclusiv glioblastom), ceea ce implică o posibilă contribuție la plasticitatea tumorală.

Gena KRTAP19-4 aparține familiei proteinelor asociate keratinei, fiind implicată în structura firului de păr. Nu există dovezi în literatura medicală care să o lege direct de CCR. Prezența KRTAP19-4 în lista genelor diferențial exprimate poate fi rezultatul unui artefact de expresie sau al unor procese de diferențiere epitelială anormală, dar nu are în prezent o validare funcțională oncologică.

Gena MIR302CHG acționează ca un ARN lung non-codant, care găzduiește clusterul microARN-302. Acest cluster este implicat în reglarea pluripotenței și a ciclului celular prin

microARN-uri care inhibă expresia genei CDK2 și a altor factori de proliferare. MIR302CHG a fost asociată cu capacitatea de regenerare și reprogramare celulară, iar în unele studii a fost implicată în reglarea microambientului tumoral. În CCR funcția genei MIR302CHG este încă investigată, dar prezența acesteia în analiza DESeq2 sugerează o posibilă dereglare epigenetică [179].

Concluzionând capitolul V, acesta a urmărit investigarea modificărilor transcripționale asociate cu progresia cancerului colorectal, prin compararea profilurilor de expresie genică între probe tumorale (CCR) și țesuturi sănătoase. Analizele efectuate pe baza datelor de secvențiere de tip RNA-Seq, confirmate cu instrumente statistice și vizualizări precum diagramele *Volcano*, *MA plots*, *heatmap*-uri și *plotCounts*, au permis identificarea unui număr semnificativ de gene diferențial exprimate în funcție de stadiul bolii. Rezultatele obținute indică o separare clară între loturile de pacienți, sugerând că profilul expresiei genice poate reflecta etapele progresiei neoplazice. De asemenea, unele gene au fost recurent implicate în toate comparațiile, ceea ce poate sugera roluri potențiale în inițierea și/sau progresia cancerului colorectal. Analiza expresiei diferențiale dintre probele provenite de la persoane sănătoase și cele de la pacienți cu CCR a evidențiat multiple gene cu modificări semnificative ale nivelurilor de expresie, sugerând posibili biomarkeri și ținte terapeutice caracteristice acestei neoplazii.

Totuși, deși aceste rezultate oferă perspective valoroase asupra mecanismelor moleculare implicate, sunt necesare analize suplimentare, precum: analiza de îmbogățire a căilor de semnalizare (*pathway enrichment*); validări funcționale experimentale; integrarea cu alte tipuri de date genomice, epigenomice, proteomice, pentru a înțelege pe deplin procesele biologice implicate în CCR și pentru a identifica gene cu relevanță clinică. Aceste etape suplimentare vor permite confirmarea implicării genelor identificate în progresia tumorală și explorarea potențialului acestora ca ținte pentru terapii personalizate.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII

1. Analiza corelațională a manifestărilor clinico-paraclinice asociate neoplațiilor colonice a evidențiat relații statistice semnificative între anumite simptome clinice (rectoragia, modificările ritmului intestinal, scăderea ponderală) și parametri paraclinici (markerii tumorali, datele imagistice și endoscopice). Rezultatele obținute sugerează că acești indicatori pot constitui factori potențiali relevanți pentru diferențierea tipului de NPC, subliniind necesitatea unei abordări integrative în diagnosticul și managementul pacienților cu suspiciune de leziuni colonice neoplazice.
2. Studiarea aspectelor morfologice și histologice ale neoplațiilor primare ale colonului a evidențiat o diversitate de tipuri lezionale, de la formațiuni adenomatoase benigne până la carcinoame invazive, cu variații semnificative în localizarea acestora, arhitectura glandulară, gradul de displazie și infiltrarea tisulară. Identificarea acestor caracteristici histopatologice este esențială pentru estimarea prognosticului și orientarea deciziei terapeutice.
3. Constatările obținute demonstrează că alegerea tipului de intervenție chirurgicală în neoplațiile primare ale colonului trebuie să fie individualizată, în funcție de particularitățile clinico-morfologice ale leziunii, evidențiind importanța unei evaluări preoperatorii riguroase. Diferențele înregistrate între polipectomia cu ansa *la rece* și cea cu ansa *la cald* subliniază necesitatea selectării optimale a tehnicii endoscopice cu impact direct asupra siguranței procedurale și a controlului oncologic.
4. Rezultatele obținute au favorizat elaborarea unui algoritm de screening integrat pentru CCR, bazat pe corelarea factorilor de risc potențial relevanți, simptomatologiei sugestive și datelor investigațiilor paraclinice standardizate, acesta contribuind semnificativ la stadializarea preoperatorie corectă. Implementarea algoritmului optimizează selecția pacienților pentru evaluare invazivă, reduce întârzierile diagnostice și permite inițierea conduitei raționale de tratament, cu impact favorabil asupra prognosticului și supraviețuirii pe termen lung.
5. Evaluarea markerilor genomici în diferite stadii evolutive ale neoplaziilor colonice a evidențiat o corelație semnificativă între profilul molecular tumoral și progresia bolii, subliniind rolul acestora atât în diagnosticarea precoce, cât și în stratificarea prognostică și alegerea terapiei țintite. Prezența expresiei diferențiate a genelor implicate în carcinogeneză reflectă dinamica procesului tumoral și poate ghida deciziile terapeutice personalizate, susținând integrarea testării genomice în algoritmul de management al NPC.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Valorificarea aspectelor morfologice și histologice în ghidarea conduitei terapeutice la pacienții cu neoformațiuni colonice determină realizarea sistematică a examenului histopatologic al leziunilor colonice identificate, utilizând criterii standardizate (WHO, TNM). Aceste date sunt esențiale pentru stadializarea tumorală, estimarea riscului de recidivă și orientarea terapeutică.
2. Atitudinea terapeutică în cazul neoformațiunilor colonice trebuie personalizată în funcție de caracteristicile clinico-morfologice ale leziunii (dimensiune, localizare, grad de invazie) și de starea generală a pacientului. Se recomandă constituirea unor echipe multidisciplinare pentru stabilirea conduitei terapeutice optime.
3. Fiind o patologie heterogenă, neoplazia colonică necesită introducerea sistematică a testării markerilor genomici. Este indicată testarea markerilor moleculari (ex. mutații KRAS, NRAS, BRAF și instabilitate microsatelitară – MSI) în toate cazurile de cancer colorectal confirmat. Rezultatele acestor analize contribuie la estimarea prognosticului și la selecția terapiilor țintite, în concordanță cu principiile medicinei personalizate.
4. Se recomandă evaluarea atentă a polipilor colonici din punct de vedere al dimensiunii, formei, localizării și aspectului endoscopic (inclusiv folosind clasificările Paris), pentru alegerea metodei optime de rezecție. În cazul polipilor pediculați cu diametrul <10 mm, se indică polipectomia cu ansa *la rece*. Pentru cei >10 mm, este preferabilă polipectomia cu ansa *la cald* cu aplicarea unui clip profilactic pe pedicul pentru a preveni hemoragia postprocedurală.
5. În cazul polipilor sesili sau plați, pentru leziuni <10 mm: se recomandă rezecția cu ansa *la rece* având un risc scăzut de complicații. Pentru leziuni între 10–20 mm: rezecția mucosală endoscopică (EMR) este tehnica standard. Pentru leziuni >20 mm sau cu risc crescut de invazie submucoasă: se indică rezecția endoscopică în bloc (EMR sau, în cazuri selecționate, disecția submucoasă endoscopică – ESD).
6. În cazul leziunilor cu potențial crescut de malignizare sau al celor nerezecate complet, se recomandă marcarea locului (*endoscopic tattooing*) cu un pigment special injectat în submucoasă (de exemplu, tuș de India), pentru facilitarea identificării ulterioare în scop diagnostic sau terapeutic.
7. Pacienții cu polipi colonici multipli prezintă un risc crescut de recurență adenomatoasă și de dezvoltare a neoplasmelor colorectale. În aceste cazuri, supravegherea endoscopică atentă este esențială pentru depistarea precoce a leziunilor reziduale sau a noilor formațiuni. Intervalul recomandat între colonoscopiile de urmărire variază în funcție de numărul, dimensiunea și tipul histologic al polipilor.

8. Pentru pacienții cu ≥ 3 adenoame sau cu polipi cu dimensiuni ≥ 10 mm, colonoscopia de control este indicată la 3 ani. În cazul a ≥ 10 adenoame descoperite la o singură colonoscopie, se recomandă evaluare la ≤ 1 an, cu suspiciune de sindrom de polipoză. Dacă polipii sunt de tip hiperplazic și localizați distal, fără semne de displazie, intervalul poate fi extins până la 10 ani, dacă nu coexistă alte riscuri.
9. Respectarea recomandărilor de *follow-up* este crucială pentru reducerea riscului de cancer colorectal. Se recomandă informarea pacienților despre importanța monitorizării și includerea acestora într-un sistem de reamintire și programare automată.
10. Toți polipii colonici rezecați endoscopic trebuie trimiși pentru analiză histopatologică detaliată, indiferent de aspectul lor macroscopic, deoarece diagnosticul definitiv privind natura leziunii (adenomatoasă, hiperplazică, serată etc.) nu poate fi stabilit doar endoscopic.
11. Determinarea gradului de displazie (ușor sau sever) este esențială pentru stratificarea riscului oncologic. Prezența displaziei de grad înalt impune o urmărire mai frecventă și poate constitui o indicație pentru intervenție chirurgicală în cazul în care rezecția endoscopică este incompletă sau limitele sunt incert negative.
12. Examenul histologic oferă informații critice pentru identificarea precoce a unui carcinom invaziv în polip, caz în care pot fi necesare investigații imagistice suplimentare și tratament chirurgical, mai ales dacă sunt implicate marginile de rezecție sau este prezentă invazia vasculară. Se recomandă înregistrarea și arhivarea riguroasă a rezultatelor histologice în fișa pacientului pentru a asigura o continuitate adecvată a supravegherii și pentru a evita interpretările incomplete sau eronate în timpul controalelor viitoare.
13. Analiza diferențială a expresiei genice oferă informații esențiale pentru identificarea unor profile moleculare specifice asociate cu progresia de la leziuni premaligne la neoplazii invazive. Acest lucru permite o stratificare mai precisă a riscului oncologic și contribuie la individualizarea conduitei terapeutice. Genele diferențial exprimate în cohorta studiată pot constitui candidați pentru dezvoltarea unor paneluri de diagnostic molecular precoce, utile în populațiile cu risc crescut, chiar înainte de apariția semnelor endoscopice evidente.
14. Este necesară consolidarea educației medicale continue și a informării corecte a populației în vederea semnalizării unor semne clinice precoce ale neoplaziilor colonice.
15. Se recomandă organizarea de programe de formare continuă pentru personalul medical implicat în screening, diagnostic și tratament oncologic. Concomitent, este necesară desfășurarea unor campanii de educație sanitară pentru populație, în vederea creșterii aderenței la programele de screening și a prezentării timpurii la medic.

16. Datorită faptului că pacienții cu neoformațiuni colonice se pot prezenta pentru investigații și tratament la diferite instituții medicale, fiind mare riscul de pierdere a informațiilor importante, se recomandă crearea unor registre informatizate naționale pentru cancerul colorectal, care să includă date clinico-paraclinice, histologice, moleculare și de tratament. Astfel de baze de date permit monitorizarea evoluției pacienților, evaluarea eficienței intervențiilor și facilitarea cercetării clinice multicentrice.

BIBLIOGRAFIE

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC marks Colorectal Cancer Awareness Month 2025. Lyon: IARC; 2025 [citat la 18 septembrie 2025]. Disponibil la: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-marks-colorectal-cancer-awareness-month-2025/>.
2. Belev N, Mîndruță-Stratan R, Ștepa S, Rusu P. Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind screening-ul cancerului colorectal. 2017;4-5 [citat la 18 februarie 2023]. Disponibil la: <http://old.ms.gov.md/files/screening>.
3. Rusu P, Ciobanu M, Belev N, Pânzaru N, Ștepa S. Aspecte epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova. In: Congresul al IV-lea Național de Oncologie. 2021;1(3):59.
4. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. *Jpn J Surg*. 1983;13(6):557-73.
5. Lucas E, Baili P, Basu P, Elfström KM, Giusti F, López MA, et al. Creating a data processing warehouse to support monitoring of cancer screening programmes in Europe using a common set of indicators: the CanScreen-ECIS project. *Eur J Public Health*. 2025;35(1):ckaf119. doi:10.1093/eurpub/ckaf119.
6. Zhang L, Bray F, Aguayo F, Elfström KM, Giusti F, Basu P, et al. CanScreen5: a global cancer screening data repository. *Nat Med*. 2023;29(3):658-665. doi:10.1038/s41591-023-02236-5.
7. Iovănescu D. Neoplazii colonice avansate depistate prin imunotest fecal [teză de doctorat]. Arad (România): Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”; 2017.
8. Ursu A. Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature. *J Surg*. 2020;16(1):23-29.
9. Maguire A, Sheahan K. Controversies in the pathological assessment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9952-9961. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9952.
10. Ursu A, Rojnoveanu Gh. Early colorectal cancer – modern diagnostic and curative aspects. *J Surg*. 2023;19(4):293-299.
11. Sabău Laura. Leziuni neoplazice sincrone în cancerelor colorectale [teză de doctorat]. București (România): Universitatea de Medicină și Farmacie; 2017.
12. Para Cristina (Ghib). Metode terapeutice urologice în cancerelor genitale feminine avansate [teză de doctorat]. Arad (România): Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”; 2016.
13. Humphreys K, Conlon M, Young G, Topping D, Hu Y, Winter J, et al. Dietary manipulation of oncogenic microRNA expression in human rectal mucosa: a randomized trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(8):786-795.
14. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(13):1015-1022. doi:10.1093/jnci/djh185.
15. Pala V, Sieri S, Berrino F, Vineis P, Sacerdote C, Palli D, et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2011;129(11):2712-2719. doi:10.1002/ijc.25948.
16. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1793-1801. doi:10.1093/ajcn/87.6.1793.
17. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):568-576. doi:10.3945/ajcn.2008.26843.
18. Lai J, Wei X, Zhang J, Chen W, Yang J, Guo X, et al. Association between vitamin B6 intake, blood PLP levels, and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Front Nutr*. 2023;10:1131855. doi:10.3389/fnut.2023.1131855.

19. Stolareenco A, Moroza O. Vitamin D and its anti-cancer effects. In: MedEspera: the 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors: abstract book; 2020; Chişinău, Republic of Moldova. Chişinău; p. 275-276.
20. Kokole D, Neufeld M, Kilian C, Gomes de Matos E, Hasan OS, Lange S, et al. Public awareness of the alcohol-cancer link in the EU and UK: a scoping review. *Eur J Public Health*. 2023;33(6):1128-1147. doi:10.1093/eurpub/ckad141.
21. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-395. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.007.
22. Qin P, He M, He H, Li Q, Lei W, He Y, et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1132306. doi:10.3389/fonc.2023.1132306.
23. Beuran M, Negoii I, Vartic M, Runcanu A, Ciubotaru C, Cruceru A, et al. Nonelective left sided colon cancer resections are associated with worse postoperative and oncological outcomes: a propensity matched study. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(2):218-226. doi:10.21614/chirurgia.113.2.218.
24. Coco C, van Westreenen HL, van de Velde CJH, Marinelli AW. Current management of locally recurrent rectal cancer: a comprehensive narrative review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(23):3906. doi:10.3390/cancers16233906.
25. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-684. doi:10.1148/radiol.10100729.
26. Sandu V, Sanduța C, Cuciuc S. Actualitatea diagnosticului primar al cancerului și al stărilor precanceroase ale colonului. *Mold Med J*. 2018;61(Suppl 1):93-94. ISSN: 2537-6381.
27. Ursu A, Dolghii A, Gurghiș R, Melnic E, Rojnovanu Gh. Formațiunile polipoidale colorectale: prevalență și abordare terapeutică. In: *Arta Medica. Rezumate Congresul XIV al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și Congresul IV al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M. Guțu”*. Chişinău: Arta Medica; 2023. nr. 3(88):50. ISSN: 1810-1852.
28. Morino M, Risio M, Bach S, Beets-Tan R, Bujko K, Panis Y, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc*. 2015;29(4):755-773. doi:10.1007/s00464-015-4208-2.
29. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(4):22-40. doi:10.1093/annonc/mdx224.
30. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins: Patologia structurală și funcțională. Ediția a 10-a. București: Elsevier; 2020.
31. Odze RD, Goldblum JR. Colorectal carcinoma. In: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 763-817.
32. Participants in the Paris Workshop. Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6):3-43. doi:10.1016/S0016-5107(03)02159-X.
33. Ray-Offor E, Elenwo SN, Allison AB, Braimoh KT, Ugwu VC. Pit pattern analysis of colorectal polyps using Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy. *J West Afr Coll Surg*. 2022;12(2):17-22.

34. Tanaka S, Saito Y, Matsuda T, Imai K, Hotta K, Fujii T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1-42. doi:10.1007/s10147-019-01485-z.
35. Ooda SA, Asser ML, Alhassafi MY, Alsedefy AS, Lashen SA. Distribution of colorectal polyps according to Paris and Vienna classification systems: a prospective cohort study. *Senses Sci (Educ Sci Technol)*. 2023;10(2):87-98. doi:10.14616/sands-2023-1-8798.
36. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328-36. doi:10.1016/0016-5085(85)90333-9.
37. Kuo E, Wang K, Liu X. A focused review on advances in risk stratification of malignant polyps. *Gastroenterol Res*. 2020;13(5):163-83. doi:10.14740/gr1329.
38. Soetikno R, Kaltenbach T, Rouse R, Park W, Maheshwari A, Sato T, Matsui S, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*. 2008;299(9):1027-35. doi:10.1001/jama.299.9.1027.
39. Takashina Y, Hayashi N, Yamamoto S, Naito M, Takehara Y, Muraoka S, et al. Clinicopathological features of small T1 colorectal cancers. *Surg Today*. 2021;51(5):643-51. doi:10.1007/s00595-020-02162-6.
40. Kudo S. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(4):3-47. doi:10.1016/j.gie.2008.07.052.
41. Kudo S, Kashida H. Superficial types of colon cancer: focus on the differences between depressed carcinoma and the so-called flat adenoma. *Dig Endosc*. 1996;8(2):87-92. doi:10.1111/j.1443-1661.1996.tb00482.x.
42. Soetikno R, Kaltenbach T, Rouse R, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms and their association with cancer. *Gastroenterology*. 2006;130(3):566-76. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.015.
43. Parada AA, Venco FE, Aoki T, Silva GL, Artigiani R, Iriya K, et al. Which lesions are at higher risk of developing colorectal carcinomas: superficially elevated serrated lesions or depressed lesions? *Arq Bras Cir Dig*. 2022;35:e1716. doi:10.1590/0102-672020220002e1716.
44. Kudo S, Kashida H, Tamura T. Early colorectal cancer: flat or depressed type. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(Suppl):D66-70. doi:10.1046/j.1440-1746.2000.02164.x.
45. Satorres C, García-Campos M, Bustamante-Balén M. Molecular features of the serrated pathway to colorectal cancer: current knowledge and future directions. *Gut Liver*. 2021;15(1):31-43. doi:10.5009/gnl19402.
46. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive System Tumours*. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019 [citată la 03 decembrie 2022]. Disponibil la: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>
47. Ursu A, Malcova Tatiana, Gurghiş R, Dolghii A, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Tactica diferențiată în neoformațiunile primare de colon. *Chirurgia (București)*. 2023;118(R):296-7.
48. Burgoci S. Tratatamentul chirurgical al metastazelor hepatice ale cancerului colorectal: revizuire de literatură. *Arta Medica*. 2017;3(64):52-7. ISSN 1810-1852.
49. Morino M. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc*. 2015;29(4):755-73. doi:10.1007/s00464-015-4066-4.
50. Kwok C, Bell S, Mukherjee S, Scott N, Hill J. Oncological outcomes of local excision versus radical resection for early rectal cancer: a network meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(7):1515-26. doi:10.1007/s00384-023-04584-6.

51. Hotineanu A, Burgoci S. Resections in advanced pancreatic, colon and gastric cancer. In: Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”; 2021 Oct 20-22; Chișinău, Republica Moldova. Culegere de postere. 2021. p.116.
52. Smith K. Lymphatic vessel distribution in the mucosa and submucosa and potential implications for T1 colorectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(1):35-40. doi:10.1007/DCR.0b013e3181fd294c.
53. ASGE Standards of Practice Committee, Fisher DA, Shergill AK, Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the colon and rectum. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(2):437-59. doi:10.1016/j.gie.2019.10.026.
54. Ghidirim Gh, Mișin I, Istrate V, Bodrug N, Cucuta B. Mucozectomia endoscopică în tratamentul precursorilor canceroși și al cancerului precoce de colon și rect. *Chirurgia (București)*. 2011;106(1):26–27. TC-CO-23. ISSN 1221-9118.
55. Samohvalov S, Danci A, Erlih M, Panteleiciuc D. Neoplasme ale colonului – tratament minim invaziv endoscopic prin diatermoexcizie. *Arta Medica*. 2023;3(88):114-5. ISSN 1810-1852.
56. Yamada T, Shimomura Y, Nishizono Y, et al. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma: a large multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(6):1123-30. doi:10.1111/jgh.15847.
57. Palii L. Aspecte de diagnostic și tratament al neoplaziei epiteliale a colonului și rectului [teză de doctorat]. Chișinău (Republica Moldova): Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2005.
58. Ursu A, Rojnoveanu Gh. Clinical, endoscopic and morphological correlations in colon neoformations. In: 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors “MedEspera”. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu”; 2022. p. 424. ISBN 978-9975-3544-2-4.
59. Ide D, Yahagi N, Inoue T, Kawano S, Imai K, Sumiyoshi T, et al. Efficacy of the pocket-creation method with a traction device compared with conventional ESD for residual or recurrent colorectal lesions. *Clin Endosc*. 2022;55(6):634–642. doi:10.5946/ce.2022.009.
60. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Anthuber M, Märkl B, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):149–155. doi:10.1016/j.cgh.2008.07.031.
61. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(6):1217–1225. doi:10.1016/j.gie.2010.08.004.
62. Mihailov R. Optimizarea tratamentului chirurgical al cancerului de colon complicat [teză de doctorat]. București (România): Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”; 2021.
63. Li W, Xiang XX, Wang HD, Cai CJ, Cao YH, Liu T. Transanal endoscopic microsurgery versus radical resection for early-stage rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38:49. doi:10.1007/s00384-022-04299-2.
64. Monson JR. Practice parameters for the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:535–50. doi:10.1097/DCR.0b013e31828cb66c.
65. Parks AG. The management of villous tumors of the large bowel. *Br J Surg*. 1973;60:688–95. doi:10.1002/bjs.1800600912.
66. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. Version 3.2017 [citat la 12 aprilie 2022]. Disponibil la: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
67. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rembacken B, Bastiaannet E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22–iv40. doi:10.1093/annonc/mdx224.

68. Choi MS, Park JS, Kang HS, Choi J, Kim HJ, Lee KY, et al. Prognostic factors and treatment of recurrence after local excision for rectal cancer. *Yonsei Med J.* 2021;62(12):1107–15. doi:10.3349/ymj.2021.62.12.1107.
69. Blackstock A. ACR appropriateness criteria: local excision in early-stage rectal cancer. *Curr Probl Cancer.* 2010;34(4):193–200. doi:10.1016/j.crrproblcancer.2010.04.004.
70. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012;17(1):1–29. doi:10.1007/s10147-011-0315-2.
71. Saito Y, et al. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancer by combination use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(4):362–370. doi:10.1016/s0016-5107(98)70020-4.
72. Ozeki T, et al. The risk analyses of lymph node metastasis and recurrence for submucosal invasive colorectal cancer: novel criteria to skip completion surgery. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):822. doi:10.3390/cancers14030822.
73. Shiina O et al. Differentiation grade as a risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *DEN Open.* 2023;4(1):e324. doi:10.1002/deo2.324.
74. Peng J. Oncological outcome of T1 rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Colorectal Dis.* 2011;13(1):14–19.
75. Ursu A, Uşurelu S, Rojnoveanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. *Chirurgia (Bucur).* 2024;118(Suppl 1):273–4. ISSN 1221-9118.
76. Morino M. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc.* 2011;25:3683–90.
77. Hyun JH, et al. Initial local excision for clinical T1 rectal cancer showed comparable overall survival despite high local recurrence rate: a propensity-matched analysis. *Ann Coloproctol.* 2022;38(2):166–75. doi:10.3393/ac.2021.00479.0068.
78. Garcia-Aguilar J, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):384–91.
79. Hotineanu A, Burgoci S, Cazacu D, Sîrghi V. Cancerul colorectal metastatic sincron în ficat. Abord laparoscopic, deschis și combinat. Siguranța și fezabilitatea abordării. *Arta Medica.* 2023;(3):49–50. ISSN 1810-1852.
80. Buess G. Technique of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc.* 1988;2:71–75.
81. Sgourakis G. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg.* 2011;77(6):761–772.
82. Yu H. Outcomes after transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer and risk factors associated with recurrence. *World J Gastroenterol.* 2011;17(1):37–39.
83. Ramirez JM, Aguilera V, Gracia-Vazquez A, Valencia J, Ortego J, Gracia C, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(4):437–443.
84. Lu JY, Lin GL, Qiu HZ, Zhou JL, Zheng P, Li GX. Comparison of transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in the treatment of T1 rectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141427. doi:10.1371/journal.pone.0141427.
85. Chiniah M, Abbas A, Harilingam M, Raghunathan V, Rabindranath KS. Transanal endoscopic microsurgery is an oncologically safe alternative to total mesorectal excision for stage I rectal cancer: results of a meta-analysis of randomised controlled trials. *Colorectal Dis.* 2016;18(7):676–686. doi:10.1111/codi.13354.

86. Friel CM, Cromwell JW, Marra C, Madoff RD, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(7):875–879. doi:10.1007/s10350-004-6315-9.
87. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, Shia J, Guillem JG, Temple LK, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(6):1169–1175. doi:10.1007/s10350-004-0923-3.
88. Levic K, Bulut O, Hesselfeldt P, Bülow S. The outcome of rectal cancer after early salvage total mesorectal excision following transanal endoscopic microsurgery compared with primary total mesorectal excision: a case-matched study. *Tech Coloproctol*. 2013;17(4):397–403. doi:10.1007/s10151-012-0950-8.
89. Serra-Aracil X, Mora-López L, Alcántara-Moral M, Caro-Tarragó A, Casalots A, Gómez-Durán J, Navarro-Soto S. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11538–11545. doi:10.3748/wjg.v20.i33.11538.
90. Li W, Xiang XX, Wang HD, Cai CJ, Cao YH, Liu T. Transanal endoscopic microsurgery versus radical resection for early-stage rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38:49. doi:10.1007/s00384-023-04538-y.
91. Atallah S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc*. 2010;24:2200–2205. doi:10.1007/s00464-010-0943-x.
92. Martin-Perez B. A systematic review of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) from 2010 to 2013. *Tech Coloproctol*. 2014;18(9):775–788. doi:10.1007/s10151-014-1154-x.
93. Albert MR. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: efficacy and outcomes in the first 50 patients. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(3):301–307. doi:10.1097/DCR.0b013e318274dc92.
94. Hussein Q. Pushing the limits of local excision for rectal cancer: transanal minimally invasive surgery for an upper rectal/rectosigmoid lesion. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1631. doi:10.1245/s10434-014-3541-4.
95. D'Annibale A, Morpurgo E, Fiscon V, Trevisan P, Sovernigo G, Orsini C, Guidolin D. Robotic right colectomy: technical aspects and short-term outcomes. *Int J Med Robot*. 2012;8(3):261–266. doi:10.1002/rcs.1412.
96. Solovei A, Ciobanu M. Tendințele actuale ale tumorilor maligne colorectale sincrone. *Mold J Health Sci*. 2023;10(3, suppl 1):282. ISSN 2345-1467.
97. Troster AM, Rahman S, Younis A, Khan J, Pellino G, Kontovounisios C, et al. Contemporary management of rectal cancer: evolving neoadjuvant and surgical strategies. *Colorectal Dis*. 2023;25(4):e91–e104.
98. Heald R, Ryall RH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;327(8496):1479–82.
99. Gloor S, Pozza G, Troller R, Wehrli M, Adamina M. Surgical outcomes, long-term recurrence rate, and resource utilization in a prospective cohort of 165 patients treated by transanal total mesorectal excision for distal rectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1190. doi:10.3390/cancers15041190.
100. Luvisetto F, Bertoni G, D'Ambrosio N, et al. Sphincter-preserving surgery in low rectal cancer: redefining the distal resection margin. *Adv Oncol Surg*. 2021;3(1):45–57.
101. Meșteru V. Contribuții la tratamentul chirurgical al cancerului de rect: pledoarie pentru chirurgia colo-rectală funcțională [teză de doctorat]. Sibiu, România; 2008.
102. Rausa E, Kelly M, Cirocchi R, et al. Endoscopic electrocoagulation for early colorectal neoplasia: a systematic review. *Int J Surg*. 2020;81:150–7. doi:10.1016/j.ijsu.2020.07.049.

103. Ghidirim Gh, Mișin I, Ghidirim N, Zastavnițchi Gh. Anastomoza latero-laterală și colostomia în tratamentul ocluziei neoplazice de colon stâng. *Chirurgia (București)*. 2011;106(1):82. T1-P-15. ISSN 1221-9118.
104. Baluța A. Preparate farmaceutice utilizate în terapia oncologică. *Rev Farm Moldovei*. 2017;(1-2):47. ISSN 1812-5077.
105. DeVita VT Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
106. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant chemotherapy for colon cancer: a panorama of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(12):713-31. doi:10.1038/s41571-020-0393-2.
107. Hua H, Zhang Y, Li J, Wang X, Chen Q, Liu M, et al. A proteomic classifier panel for early screening of colorectal cancer. *J Transl Med*. 2024;22:350.
108. Ursu A, Moisei A, Gurghiș R. Marcherii predictorii ai cancerului colorectal. *Revista literaturii. Arta Medica*. 2023;87(2):49-56.
109. Răcăreanu (Firuț) M. Cancerul de colon: contribuții la studiul unor aspecte legate de evoluția postoperatorie, prognostic și supraviețuire [teză de doctorat]. Craiova, România; 2024.
110. Zhao J, Liu X, Li W, et al. Proteomics-based identification of early diagnostic biomarkers in colorectal cancer. *Cancer Med*. 2019;8(9):4206–4217. doi:10.1002/cam4.2322.
111. Quesada-Calvo F, Massot C, Bertrand V, Longuespée R, Blétard N, Somja J, et al. OLFM4, KNG1 and Sec24C identified by proteomics and immunohistochemistry as potential markers of early colorectal cancer stages. *Clin Proteomics*. 2017;14:9. doi:10.1186/s12014-017-9143-3.
112. Ivancic M, Megger D, Meyer H, et al. Identification of diagnostic serum protein biomarker candidates for colorectal cancer using an aptamer-based proteomic technology. *Sci Rep*. 2020;10(1):6453. doi:10.1038/s41598-020-63060-3.
113. Fan N, Chen H, Song W, Zhang ZY, Zhang MD, Feng LY, et al. Macrophage mannose receptor 1 and S100A9 were identified as serum diagnostic biomarkers for colorectal cancer through a label-free quantitative proteomic analysis. *Cancer Biomark*. 2016;16:235–243. doi:10.3233/CBM-150560.
114. Jiang J, Li A, Lai X, Zhang H, et al. Correlation between metabolite of prostaglandin E₂ and the incidence of colorectal adenomas. *Front Oncol*. 2023;13:1068469. doi:10.3389/fonc.2023.1068469.
115. Ursu A, Gurghiș R. Predictive biomarkers of colorectal cancer. In: 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors “MedEspera”. 2022; p. 435. ISBN 978-9975-3544-2-4.
116. Li X, Wang L, He H, et al. Mechanisms of chemoresistance in colorectal cancer and therapeutic strategies. *Front Oncol*. 2022;12:834232. doi:10.3389/fonc.2022.834232.
117. Ursu A. The role of predictive genomic markers of colorectal cancer: review of literature. In: Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M. Guțu” din Republica Moldova. Rezumate. *Arta Medica*. 2019;3(72):177. ISSN 1810-1852.
118. Fakih M. Targeting KRAS-mutant colorectal cancer: progress and new opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:1–12. doi:10.1200/EDBK_320957.
119. Guo J, Qian C, Zhang J, et al. Identification of potential biomarkers and biological pathways for oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by protein expression profiling. *Oncol Rep*. 2017;38(2):1043–51. doi:10.3892/or.2017.5741.
120. Martin P, Noonan S, Mullen MP, Scaife C, Tosetto M, Nolan B, et al. Predicting response to vascular endothelial growth factor inhibitor and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:887. doi:10.1186/1471-2407-14-887.

121. Katsila T, Juliachs M, Gregori J, Macarulla T, Villarreal L, Bardelli A, et al. Circulating pEGFR is a candidate response biomarker of cetuximab therapy in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6346–56. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0361.
122. Heregger R, et al. Unraveling resistance to immunotherapy in MSI-High colorectal cancer: novel insights into immune-evasion mechanisms. *Cancers (Basel).* 2023;15(20):5090. doi:10.3390/cancers15205090.
123. Yang Y, Zheng X, Zhang Y, et al. Proteomic analysis of colorectal cancer revealed PSA1, LAP3, ANXA3 and MASPIN as immunogenic proteins in colorectal cancer patients. *Oncol Rep.* 2018;39(5):2457–2466. doi:10.3892/or.2018.6323.
124. Chauvin A, Wang C, Gelebart P, et al. Identification of proteins predictive of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24(1):189–199. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1025.
125. Jehan Z, Bavi P, Sultana M, et al. Frequent PIK3CA gene amplification and its clinical significance in colorectal cancer. *J Pathol.* 2009;219(3):337–346. doi:10.1002/path.2601.
126. **Ursu A.** Rolul markerilor genomici predictor ai cancerului colorectal: review al literaturii. In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători.* 2019; p.110. ISBN 978-9975-82-148-3.
127. **Ursu A.** Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature. *J Surg [Jurnalul de chirurgie].* 2020;16(1):23–29. ISSN 1584-9341.
128. **Ursu A,** Moisei A, Gurghis R. Tipurile marcherilor tumorali în cancerul colorectal. *Rev Științe Sănăt Moldova.* 2022;3(29):287. ISSN 2345-1467.
129. Burgoci S. Optimizarea diagnosticului și tratamentului cancerului hepatic primar și metastatic [teză de doctorat]. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2024.
130. Hitchcock CL, Povoski SP, Mojzisek CM, Martin EJ. Survival advantage following TAG-72 antigen-directed cancer surgery in patients with colorectal carcinoma: proposed mechanisms of action. *Front Oncol.* 2021;11:731350. doi:10.3389/fonc.2021.731350.
131. Hugen N, van de Velde H, de Wilt W, Nagtegaal D. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(3):651–657. doi:10.1093/annonc/mdt591.
132. Kirana C, Peng L, Miller R, Keating J, Glenn C, Shi H, et al. Combination of laser microdissection, 2D-DIGE and MALDI-TOF MS to identify protein biomarkers to predict colorectal cancer spread. *Clin Proteomics.* 2019;16:3. doi:10.1186/s12014-019-9223-7.
133. Giussani M, Merlino G, Cappelletti V, et al. Extracellular matrix proteins as diagnostic markers of colorectal cancer progression. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):19600–10. doi:10.1002/jcp.28683.
134. Clarke C, Lee M, Wei W, Manyam G, Jiang Z, Lu Y, et al. Proteomic features of colorectal cancer identify tumor subtypes independent of oncogenic mutations and independently predict relapse-free survival. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:4051–8. doi:10.1245/s10434-017-6054-5.
135. Snoeren N, Emmink L, Koerkamp G, van Hooff R, Goos M, van Houdt WJ, et al. Maspin is a marker for early recurrence in primary stage III and IV colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013;109:1636–47. doi:10.1038/bjc.2013.489.
136. Palii L, Hotineanu A, Barbacar N, et al. Instabilitatea minisatelitică (IMS) a genelor hMLH1, hMSH2 în sindromul Lynch. *Arta Medica.* 2023;(3)88:52. ISSN 1810-1852.
137. Joo HJ, et al. Sex-specific differences in colorectal cancer: A multicenter cohort study of tumor subsites, stage at diagnosis, and screening patterns. *Int J Cancer.* 2023;152(3):363–373. doi:10.1002/ijc.34255.

138. Afify AY, et al. Sex differences in survival outcomes of early-onset colorectal cancer: a SEER-based analysis. *Sci Rep.* 2024;14:71999. doi:10.1038/s41598-024-71999-8.
139. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2001;84(5):722-7.
140. Slattery M, Anderson K, Samowitz W, Edwards SL, Curtin K, Caan B, Potter JD. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer. *Cancer Causes Control.* 1999;10(5):467-73.
141. Mandelson M, Miglioretti D, Newcomb P, Harrison R, Potter JD. Hormone replacement therapy in relation to survival in women diagnosed with colon cancer. *Cancer Causes Control.* 2003;14:979-84.
142. Newcomb PA, Chia VM, Hampton JM, V. Hormone therapy in relation to survival from large bowel cancer. *Cancer Causes Control.* 2009;20(4):409-16.
143. Wen D, Zou W, Wen X, et al. Urban-rural disparity in colorectal cancer incidence and increasing trend in relation to socioeconomic development and urbanization in China. *J Int Med Res.* 2018;46(10):4181-96.
144. Sharp L, Donnelly D, Hegarty A, et al. Risk of several cancers is higher in urban areas after adjusting for socioeconomic status: results from a two-country population-based study of 18 common cancers. *J Urban Health.* 2014;91(3):510-25.
145. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. The global nutrition transition and the pandemic of obesity in low- and middle-income countries. *Obes Rev.* 2022;23(5):e13366. doi:10.1111/obr.13366.
146. Cernelea D. Health status of the population measured by avoidable mortality and burden of disease. *Sănătate Publică, Economie Şi Management în Medicină.* 2019;4(82):69. ISSN 1729-8687.
147. Roshandel G, et al. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and prevention strategies. *Cancers (Basel).* 2024;16(8):1530. doi:10.3390/cancers16081530.
148. Rosato V, Bosetti C, Levi F, Polesel J, Zucchetto A, Negri E, La Vecchia C. Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes Control.* 2013;24(2):335-341.
149. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
150. Alexiusdottir K, Möller P, Snaebjornsson P, Jonasson L, Olafsdottir J, Björnsson S, Tryggvadottir L, Jonasson G. Association of symptoms of colon cancer in 154 patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):795-801.
151. Skalitzy MK, Nottingham JM, Krishnamurti T, et al. Characteristics and symptomatology of colorectal cancer in a U.S. health system: implications for diagnostic strategies. *J Clin Oncol Res.* 2021;10(7):123-30.
152. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer.* 2006;95(10):1321-5.
153. Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y. Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2013;5(4):104-9. doi:10.4240/wjgs.v5.i4.104.
154. Xiao W, Huang J, Zhao C, Ding L, Wang X, Wu B. Diabetes and risks of right-sided and left-sided colon cancer: a meta-analysis of prospective cohorts. *Front Oncol.* 2022;12:737330. doi:10.3389/fonc.2022.737330.
155. Zhou Y, Zhang X, Guo Y, Zhang J. Diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2020;11(5):475–484.
156. Kort S, Simons CCJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Sanduleanu S, Weijenberg MP. Diabetes mellitus type 2 and subsite-specific colorectal cancer risk in men and women: results from the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Eur J Cancer.* 2012;42(7):129–138.

157. Zhang Y, Zhou Y, Li Y. Sex differences in the association between type 2 diabetes and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1110928. doi:10.3389/fendo.2023.1110928.
158. Rabeneck L, Davila J, El-Serag H. Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1400–1409. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07534.x.
159. Gomez D, Dalal Z, Raw E, Roberts C, Lyndon P. Anatomical distribution of colorectal cancer over a 10 year period in a district general hospital: is there a true “rightward shift”? *Postgrad Med J*. 2004;80:667–669. doi:10.1136/pgmj.2004.028089.
160. Toma S. Particularități clinicopatologice și de prognostic în cancerul colorectal [teză de doctorat]. Craiova, România: Universitatea din Craiova; 2018.
161. Septimiu C. Rolul polipectomiilor în prevenirea apariției cancerului de colon [teză de doctorat]. București, România: Universitatea din București; 2018.
162. Ahmad A, et al. Implementation of optical diagnosis with a “resect-and-discard” strategy by bowel cancer screening colonoscopists is feasible and safe. *Endoscopy*. 2022;54(6):578–586. doi:10.1055/a-1764-6470.
163. Chandan S, Bapaye J, Khan SR, Mohan BP, Ramai D, Draganov PV, et al. Safety and efficacy of underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endosc Int Open*. 2023;11(8):E768–E777. doi:10.1055/a-2117-8327.
164. Samohvalov S, Danci A, Erlih M, Panteleiciuc D. Tratatamentul endoscopic al polipilor de dimensiuni mari ai colonului. *Arta Medica*. 2019;3(72):80. ISSN 1810-1852.
165. Backes Y, Moons L, van Bergeijk J, et al. Histologic risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1324–1339.e11. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.001.
166. Ide D, Ohya T, Ishioka M, Enomoto Y, Nakao E, Mitsuyoshi Y, et al. Efficacy of the pocket-creation method with a traction device in endoscopic submucosal dissection for residual or recurrent colorectal lesions. *Clin Endosc*. 2022;55(5):655–664. doi:10.5946/ce.2022.009.
167. Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk–colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Suppl 6. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 6):73–80.
168. Guirguis Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327(16):1577–1584.
169. Kandiah K, Subramaniam S, Bhandari P. Polypectomy and advanced endoscopic resection. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8(2):110–114. doi:10.1136/flgastro-2016-100769.
170. Ishikawa H, et al. Intensive endoscopic removal for downstaging of polyp burden (IDP) in patients with familial adenomatous polyposis: a 5-year prospective study. *Tech Coloproctol*. 2022;22(1):22–29.
171. Shinagawa T, Tanaka T, Nozawa H, Emoto S, Muro K, Sasaki K, et al. Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2(1):6–12.
172. Shaikat A, Kahi C, Burke C, Rabeneck L, Sauer B. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(3):458–479 [citată la 3 octombrie 2023]. Disponibil la: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2021/03000/acg_clinical_guidelines_colorectal_cancer.16.aspx.
173. Târcoveanu E. Cancerul de colon – o problemă de sănătate publică. *Jurnalul de Chirurgie*. 2017;3(4):313–314. ISSN 1584-9341.

174. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013;144(1):74–80.
175. Shahini E, Al-Azawi D, Valady F, et al. Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2023;98(6):1122–1133.
176. Gregory M, Enders H. Colonic Polyps: Treatment and Management. 2017 [citat la 18 august 2025]. Disponibil la: <http://emedicine.medscape.com/article/172674-treatment>.
177. Matei A. Epidemiologia genetică a cancerului pulmonar și colorectal: teză de doctorat. București, România: 2024.
178. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res*. 2017;45(4):896–901. doi:10.1093/nar/gkw1133.
179. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science*. 2017;357(6352): eaan2507. doi:10.1126/science. aan2507.
180. Spinei L, Lozan O, Badan V. *Biostatistica*. Chișinău; 2009. 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.
181. Matsubara T, Soh J, Morita M, Uwabo T, Tomida S, Fujiwara T, Kanazawa S, Toyooka S, Hirasawa A. DV200 Index for Assessing RNA Integrity in Next-Generation Sequencing. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:9349132. doi:10.1155/2020/9349132.
182. McCaffrey TA, Toma I, Yang Z, Katz R, Reiner J, Mazhari R, Shah P, et al. RNA sequencing of blood in coronary artery disease: involvement of regulatory T cell imbalance. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):216. doi:10.1186/s12920-021-01062-2.
183. Thompson JF, Steinmann KE. Single molecule sequencing with a HeliScope genetic analysis system. *Curr Protoc Mol Biol*. 2010; Chapter 7:Unit 7.10. doi:10.1002/0471142727.mb0710s92.
184. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114–2120. doi:10.1093/bioinformatics/btu170.

ACORDUL INFORMAT (Formular de informare)

1. Titlul studiului

„Tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoplaștiunile primare ale colonului”.

2. Invitarea

Stimat (ă) domn/ doamnă,

Vă invităm să participați într-un studiu care are scopul de a determina posibilitatea de depistare a cancerului colorectal în etapele inițiale ale bolii, la persoanele care încă nu cunosc că sunt bolnave.

Intestinul gros este un organ important al sistemului digestiv. Acesta are două roluri majore și anume: absorbția apei și electrolitelor conținute în alimentele consumate, și respectiv, stocarea în vederea eliminării în exterior a deșeurilor nedigerate și, deci neabsorbite.

Cancerul colorectal apare prin transformarea malignă, necontrolată, cancerigenă a celulelor epitelului mucoasei care tapetează mucoasa, ce căptușește fața internă a rectului și colonului. Dacă este depistat precoce, cancerul colorectal poate fi tratat și vindecat.

Este foarte important să înțelegem care sunt riscurile cancerului colorectal, manifestările sale clinice, precum și testele care permit depistarea cancerului înaintea apariției oricăror semne clinice dependente de cancer.

3. Scopul studiului / Care este scopul studiului ?

Identificarea metodelor diagnostice, terapeutice, a conduitei curative diferențiate în neoplaștiunile colonului și identificarea unor markeri genomici ai cancerului colorectal pentru diagnosticul precoce a stadiilor inițiale ale bolii.

Metoda va consta în efectuarea examenului fibrocolonoscopic, cu colectarea probelor de sânge periferic, pieselor de biopsie a mucoasei colonului și a neoplaștiunilor acestuia de la pacienții care se adresează pentru evaluare medicală și secvențierea transcripților de la acești pacienți. Transcripții vor fi analizați în corelare cu manifestările clinice, datele examenului endoscopic, iar markerii asociați cu diferite stadii ale bolii vor fi validați într-o cohortă adăugătoare de pacienți cu simptomatologia bolilor gastro-intestinale.

4. Motivele alegerii/ De ce am fost ales ?

Dumneavoastră sunteți invitat de a participa în acest studiu deoarece ați fost diagnosticat cu o boală a intestinului (colonului sau rectului).

Participarea Dumneavoastră ne va ajuta să studiem anumite particularități evolutive ale neoplaștiunilor colonice în funcție de vîrstă, specimenul anatomo-topografic al zonei lezionale. Datele obținute vor deveni un substrat obiectiv în ameliorarea conduitei diagnostico-curative la pacienții cu neoplaștiuni ale colonului. Vor fi determinați și studiați markeri genomici care răspund de dezvoltarea cancerului colorectal. Prin urmare, vom izola din sânge molecule care conțin gene (de altfel numite acizi nucleici) și vom compara ce tip și în ce cantitate acestea se conțin în fiecare probă de sânge colectată.

5. Obligatorietatea participării/ Trebuie neapărat să particip ?

Participarea este voluntară și refuzul de a participa nu va implica penalități sau pierderea beneficiilor la care aveți, de altfel, dreptul. Aveți dreptul în orice moment să anulați această

Autorizare, printr-un mesaj medicului care participă la cercetare. Dacă anulați Autorizarea, veți fi eliminat din studiu. În orice caz, îngrijirile medicale standartizate la care aveți dreptul Dvs. nu vor fi afectate.

Din cauza specificului acestui studiu, unica alternativă este de a nu participa la el. Decizia Dvs. de a participa sau nu, nicidecum nu va afecta standardele de diagnostic și tratament în spital.

Dacă Dvs. decideți să participați la acest studiu, consimțământul pentru participare nu va expira până în momentul în care Dvs. îl anulați. Informația colectată pe parcursul participării va fi păstrată pe o perioadă nedefinită.

6. Desfășurarea studiului / Ce se va întâmpla cu mine dacă particip?

În ce constă participarea Dumneavoastră în studiu:

Efectuarea procedurii de colonoscopie diagnostică:

Din moment ce dați acordul de a participa în acest studiu, veți efectua sub anestezie intravenoasă procedura de colonoscopie diagnostică, ceea ce reprezintă examinarea mucoasei intestinului gros sub controlul vederii, utilizând un aparat flexibil și subțire, care preia imaginea din interiorul intestinului și le redă pe monitor. Cu ajutorul acestui aparat (colonoscop) se pot vizualiza anomalii sau leziuni prezente la nivelul mucoasei colonului.

Riscuri: E posibil ca dvs. să simțiți disconfort abdominal și senzație de distensie a abdomenului (balonare). În cazuri rare (mai puțin de 1%), poate apărea perforarea intestinului sau hemoragii locale după prelevarea biopsiei. În aceste cazuri veți primi tratament specializat în secția de profil chirurgical. Pentru a minimiza riscurile, procedura de colonoscopie va fi efectuată de către medicul specialist în colonoscopie.

Colectarea materialului biologic:

Medicul dumneavoastră curant v-a explicat ce maladie aveți și care este tactica pentru diagnostic și tratament. În procesul diagnosticului, pentru a înțelege tipul celulelor bolnave (patologice), este necesar de luat anumite probe (biopsie).

Totodată, în caz dacă se efectuează o intervenție chirurgicală, se extirpează (se înlătură) o porțiune din țesutul bolnav. Aceste probe sunt trimise la laboratorul morfopatologic pentru analiză și apoi sunt distruse. Pentru cercetare de față avem nevoie să studiem suplimentar materialul extras prin biopsie sau intervenția chirurgicală de la pacienții cu anumite maladii ale intestinului. Astfel, vă rugăm să ne permiteți să studiem materialul biologic care va fi prelevat de la dumneavoastră în cadrul diagnosticului sau tratamentului.

Riscuri: Nu veți fi supus unor careva investigații sau intervenții suplimentare datorate acestui studiu. Cercetătorii vor dori să lucreze doar cu materialul biologic extras conform conduitei tratamentului bolii dumneavoastră.

Colectarea sângelui de la participant:

Din moment ce dați acordul de a participa în acest studiu, veți fi rugat să permiteți să colectăm o probă mică de sânge (15-20 ml dintr-o venă a mâinii, ceea ce este egal cu 3-4 lingurițe de ceai).

Riscuri: E posibil ca dvs. să simțiți un disconfort ușor de la acul utilizat pentru colectarea sângelui. Când vi se prelevează sângele, puteți simți frică, amețeli sau avea mici scurgeri de sânge, vînatăi, disconfort, sau/și durere la locul colectării sîngelui. În cazuri rare, poate apărea infecția. Veți fi examinat(ă) atent pentru simptomele sus-numite, dar și alte manifestări posibile. Veți primi îngrijiri medicale adecvate în cazul apariției acestora. Pentru a minimiza riscurile, doar persoane instruite și experimentate vor prelua analiza de sânge (asistentă medicală sau medic).

Colectarea informației:

Prin semnarea acestui acord ne veți permite să avem acces la fișa medicală a dumneavoastră de unde vom colecta informațiile relevante studiului, precum istoricul bolii, rezultatele investigațiilor făcute.

Riscuri: Vă garantăm confidențialitatea deplină a informațiilor medicale la care vom avea acces. Fără autorizarea dvs. nu se vor efectua alte cercetări a materialului biologic și restul analizelor vor fi distruse după finalizarea studiului. Acest studiu nu va interfera cu tratamentul standardizat al dumneavoastră indicat în instituția medicală în care sunteți spitalizat și nu va necesita alte eforturi sau cheltuieli din partea Dvs.

Durata: Cercetările menționate vor dura 5 ani după semnarea acordului informat.

Durata preconizată pentru participarea Dvs. în timpul aflării în staționar este în jur de 12-48 ore și include procedura de colonoscopie diagnostică cu prelevarea biotatului și prelevarea sîngelui după protocolul descris anterior. Medicul Dvs. vă poate adresa unele întrebări și vă va evalua istoricul bolii pentru a lua decizia de includere a Dvs. în studiu.

Dorim să păstrăm acizii nucleici (ADN/ARN), mostrele de proteină și informația medicală pentru studii ulterioare posibile în domeniul oncologiei, geneticii, imunologiei, dar alte scopuri științifice și epidemiologice. Nici într-un caz datele Dvs. nu vor fi divulgate persoanelor care nu au autorizare de acces la studiu. Vă rugăm să indicați dacă ne permiteți stocarea materialelor și informației Dvs. cu scopurile sus-numite.

7. Cheltuieli și recompense/ Voi suporta cheltuieli ca rezultat al participării la studiu?

Pentru participarea la acest studiu nu se percepe nici o taxă din partea Dvs. sau a asiguratorului. Nu veți primi compensații pentru participare în acest studiu.

Acest studiu nu va interfera cu tratamentul standardizat al dumneavoastră indicat în instituția medicală în care sunteți internat și nu va necesita alte eforturi sau cheltuieli din partea Dvs.

8. Obligațiile pacientului/ Ce trebuie să fac?

Dumneavoastră deja sunteți programați pentru examenul endoscopic al colonului – colonoscopie cu indicații medicale sau screening (control profilactic). Ca participant în studiu sunteți rugați să ne permiteți să colectăm o probă mică de sânge (circa 20 ml) pentru analiza genetică. Plus la aceasta, să ne permiteți utilizarea materialului de biopsie, care este prelevat cu indicații medicale, pentru examene genetice.

9. Alternativele de diagnostic și tratament/ Ce alternative de diagnostic și tratament există?

Din cauza specificului acestui studiu, unica alternativă este de a nu participa la el. Decizia Dvs. de a participa sau nu, nicidecum nu va afecta standardele de diagnostic și tratament în spital. Dacă Dvs. decideți să participați la acest studiu, consimțământul pentru participare nu va expira până în momentul în care Dvs. îl anulați. Informația colectată pe parcursul participării va fi păstrată pe o perioadă nedefinită.

10. Dezavantajele și riscurile participării / Care dezavantaje și riscuri ale participării sunt posibile?

Riscuri pe termen scurt: E posibil ca dvs. să simțiți un disconfort abdominal ușor, senzație de balonare, disconfort de la acul utilizat pentru colectarea sîngelui. Când vi se prelevează sîngele, puteți simți frică, amețeli sau avea mici scurgeri de sînge, vînațăi, disconfort, sau/și durere la locul colectării sîngelui. În cazuri rare, poate apărea infecția. Veți fi examinat(ă) atent pentru simptomele sus-numite, dar și alte manifestări posibile. Veți primi îngrijiri medicale adecvate în cazul apariției

acestora. Pentru a minimiza riscurile, doar persoanele instruite și experimentate vor prelua analiza se sânge (asistentă medicală sau medic).

Nu veți fi supus unor careva investigații sau intervenții suplimentare datorate acestui studiu. Cercetătorii vor dori să lucreze doar cu materialul biologic extras conform conduitei tratamentului bolii dumneavoastră.

11. Compensații în caz de prejudiciu

Pentru participarea la acest studiu nu se percepe nici o taxă din partea Dvs. sau a asiguratorului. Nu veți primi compensații pentru participare în acest studiu.

12. Beneficiile participării / Care sunt posibilele beneficii ale participării?

Nu veți avea beneficii directe din participarea în acest studiu. Informația obținută din studiu nu vă va ajuta direct Dvs. la diagnostic sau tratament. Datele obținute din studiu vor deveni un substrat obiectiv în ameliorarea conduitei diagnostico-curative la bolnavii cu neoplasmi ale colonului, iar evidențierea markerilor genomici va fi de folos pentru înțelegerea schimbărilor la nivel de genom în cazul unor maladii oncologice, ceea ce va fi de folos pentru medicină în viitor.

13. Apariția unor noi informații relevante/ Ce se întâmplă dacă apar noi informații relevante?

Datele obținute vor evidenția profilul molecular al cancerului colorectal care va duce la o mai bună înțelegere a genezei tumorale, încadrând pacienții în diverse grupuri de risc care să beneficieze de tratament individualizat, mai agresiv sau mai puțin agresiv.

14. Confidențialitatea/ Participarea mea la acest studiu va fi confidențială?

Durata preconizată pentru participarea Dvs. în timpul aflării în staționar este în jur de 12-48 ore și include procedura de colonoscopie diagnostică cu prelevarea biopsatului și prelevarea sîngelui după protocolul descris anterior. Medicul Dvs. vă poate adresa unele întrebări și vă va evalua istoricul bolii pentru a lua decizia de includere a Dvs. în studiu.

Dorim să păstrăm acizii nucleici (ADN/ARN), mostrele de proteină și informația medicală pentru studii ulterioare posibile în domeniul oncologiei, geneticii, imunologiei, dar alte scopuri științifice și epidemiologice. Nici într-un caz datele Dvs. nu vor fi divulgate persoanelor care nu au autorizare de acces la studiu. Vă rugăm să indicați dacă ne permiteți stocarea materialelor și informației Dvs. cu scopurile sus-numite.

Actul de Nediscriminare prin Informație Genetică (GINA): Unele persoane se îngrijorează că informația genetică ar putea fi folosită împotriva lor cu scop de discriminare. Pentru a preveni utilizarea inadecvată a informației, cercetătorii vor lua măsuri speciale de protecție a informației genetice; de exemplu, datele Dvs vor primi un cod numeric și nu vor conține date personale.

Încălcarea confidențialității: Vom face tot posibilul pentru a asigura confidențialitatea datelor Dvs. Informația personală va fi păstrată în așa mod ca doar doctorii implicați în studiu să o poată accesa. Plus la aceasta, analiza sangvină și proba biologică vor fi numerotată doar cu cod numeric, prin urmare, orice rezultate publicate nu vor conține informație personală, care ar contribui la identificarea participanților în studiu. Informația medicală protejată care poate fi utilizată și dezvăluită include următoarele:

- Acest acord
- Informația demografică (ex. nume, data nașterii, etc.)
- Informația despre anamneza Dvs. din fișa medicală
- Rezultatele examenelor clinice
- Rezultatele de laborator din probe (analiza de sânge și material biologic)
- Discuțiile Dvs. cu membrii echipei de cercetare.

- Alte date create și colectate pe parcursul cercetării.

Confidențialitatea registrelor:

Datele Dvs. vor fi păstrate cât se poate de confidențial. Accesul la registrele studiului va fi limitat la acele persoane care necesită informație cu scop de cercetare, dar și la medicii dvs., în cazul în care au nevoie de aceasta. Toate registrele vor fi păstrate într-o locație sigură și accesul va fi limitat la persoanele care participă la studiu. Cu excepția cazurilor prevăzute de lege, nu veți fi identificat după nume, număr personal, adresă, număr de telefon sau orice alt identificator personal. Rezultatele studiului pot fi prezentate la întruniri medicale sau publicate în reviste științifice, însă, identitatea dvs. nu va fi divulgată în niciun caz.

15. Terminarea studiului/ Ce se întâmplă la sfârșitul cercetării?

Participarea Dvs. la studiu poate fi încheiată, dacă cercetătorul consideră că tratamentul Dvs. sau alte probleme medicale pot să interfereze cu validitatea rezultatelor.

16. Organizarea și finanțarea studiului/ Cine organizează și finanțează studiul?

Pentru bolnavii examinați cu bilet de trimitere de la medicul de familie sau cei spitalizați în spital o parte din examinări vor fi acoperite de CNAM. Cheltuielile pentru examenele genetice vor fi acoperite din granturi și proiecte.

17. Aprobarea studiului/ Cine a aprobat studiul?

Comitetul de Etică a Cercetării al USMF "Nicolae Testemițanu".

18. Contacte:

Prejudiciile legate de studiu se vor raporta cercetătorului-doctorand **Ursu Alexandr** (Tel.: 067672244, e-mail: alexandr.ursu@usmf.md).

Copie: Veți primi o copie a acestui consimțământ

Încheierea

Participarea Dvs. la studiu poate fi încheiată, dacă cercetătorul consideră că tratamentul Dvs. sau alte probleme medicale pot să interfereze cu validitatea rezultatelor.

Semnătura:

Semnarea actului respectiv indica informarea Dvs. cu privire la cercetarea științifică la care Dvs. voluntar ați acceptat participarea, că ați adresat toate întrebările cu referire la cercetare, pe care le-ați avut și că informația prestată către Dvs. v-a permis să luați o decizie liberă și informată cu privire la participarea în studiu. Dacă acceptați participarea în studiu vă rugăm să semnați mai jos:

DOCUMENTAREA ACORDULUI

SUBIECTUL DE STUDIU / REPRESENTATUL LEGAL AUTORIZAT: (daca se aplică, se atașează autorizarea)

Numele _____

Semnatura: _____

PERSOANA CARE OBTINE ACORDUL:

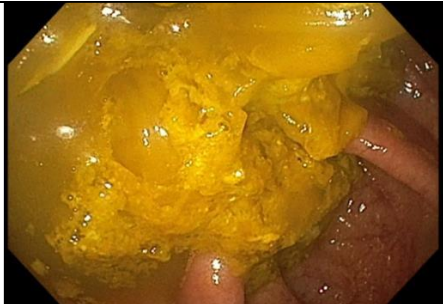
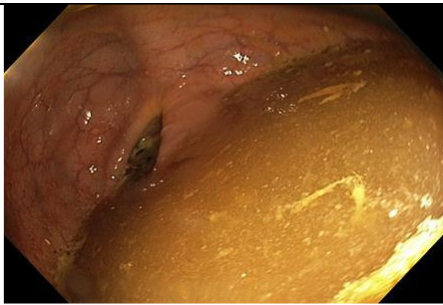
Numele _____

Semnatura: _____

Data: _____

NU SEMNATI ACORDUL DUPA EXPIRAREA LA DATA DE: 1 Martie, 2023

Scala Boston de pregătire a colonului [61]

Scorul evaluat	Descriere endoscopică	Aspectul endoscopic
0	Colon nepregătit (mucoasă nevizualizabilă datorită resturilor de materii fecale solide ce nu pot fi curățate)	
1	Slab pregătit (segmente de mucoasă vizibile ce alternează cu segmente acoperite de resturi solide și lichidiene opace)	
2	Bine pregătit (mucoasă vizibilă care prezintă resturi în cantitate mică și lichid opac)	
3	Excelent (vizualizarea detaliilor de mucoasă, fără resturi solide sau lichide)	

Distribuția în funcție de localizare a neoplasmului colorectal și a leziunilor premaligne

Localizare	Leziuni premaligne (abs, %)	Neoplasm (abs, %)	Total (abs, %)
Colon cec	7(2.7%)	10(3.8%)	17(6.5%)
Colon ascendent	27(10.6%)	14(5.3%)	40(15.1%)
Colon transvers	17(6.7%)	11(4.2%)	27(10.3%)
Colon descendent	15(5.7%)	5(1.9%)	20(7.6%)
Colon sigmoid	54(21.2%)	13(4.9%)	70(26.5%)
Joncțiunea recto-sigmoidiană	3(1.1%)	8(3.0%)	11(4.1%)
Rect	23(9.0%)	16(6.0%)	43(16.2%)
Colon ascendent + cec	1(0.4%)	-	3(1.1%)
Colon ascendent + sigmoidian	2(0.8%)	-	4(1.5%)
Colon ascendent + rect	3(1.2%)	-	5(1.9%)
Colon descendent + sigmoidian	4(1.6%)	-	3(1.1%)
Colon transvers + rect	2(0.8%)	-	5(1.9%)
Colon sigmoidian + rect	4(1.6%)	-	7(2.7%)
Colon transvers + sigmoidian	2(0.8%)	-	2(0.8%)
Colon sigmoidian (>3 polipi)	4(1.6%)	-	4(1.6%)
Rect + sigmoidian + ascendent	2(0.8%)	-	2(0.8%)
Rect + sigmoidian + transvers	2(0.8%)	-	2(0.8%)
Rect + sigmoidian + descendent	1(0.4%)	-	1(0.4%)
Rect + transvers + ascendent	1(0.4%)	-	1(0.4%)
Ascendent + transvers + sigmoidian	2(0.8%)	-	2(0.8%)
Transvers + descendent + sigmoidian	1(0.4%)	-	1(0.4%)
Cec + descendent + sigmoidian	1(0.4%)	-	1(0.4%)
Total	178(69.8%)	77(30.2%)	255(100%)

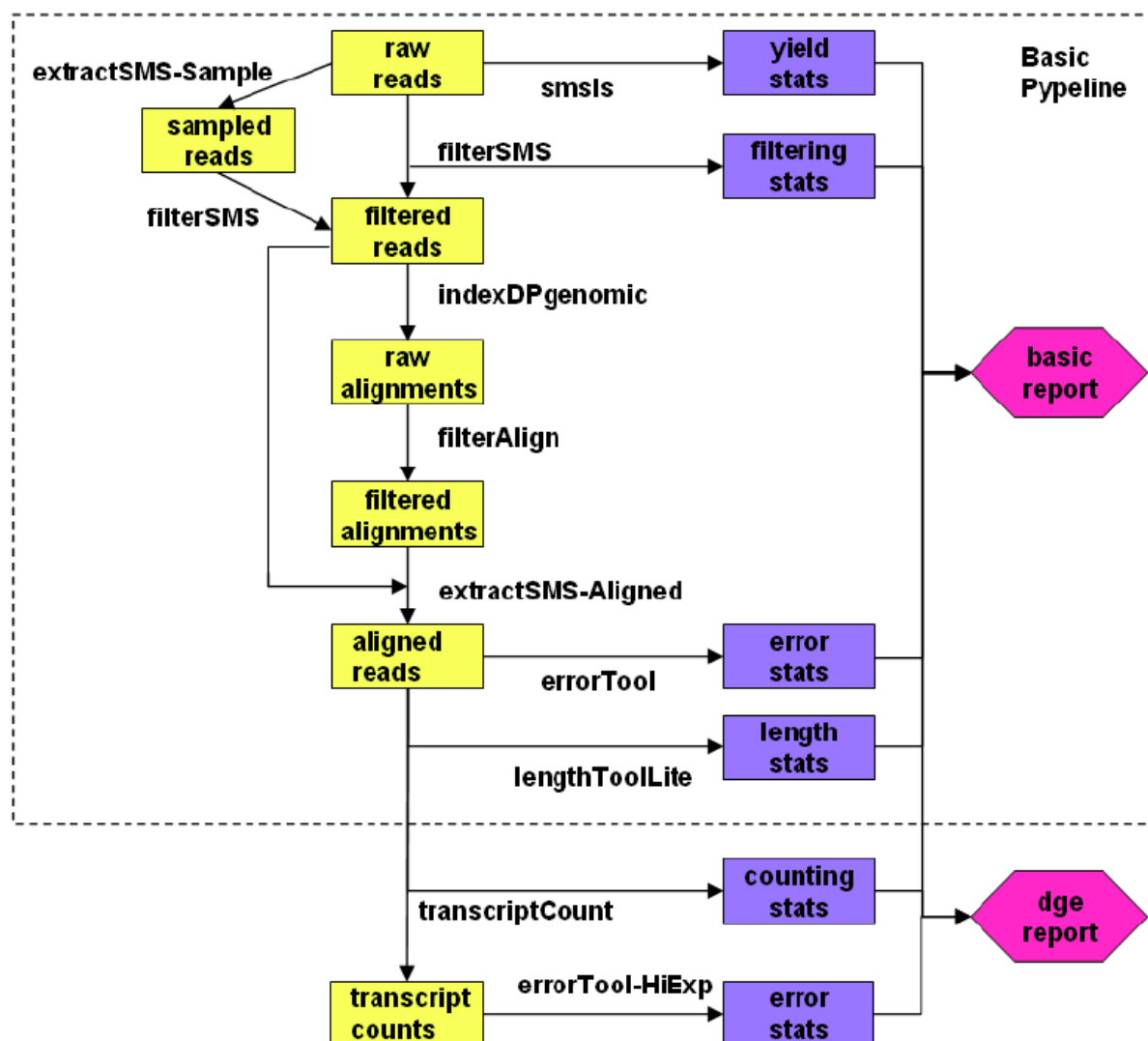
Monitorizarea, amploarea și tipul intervențiilor la pacienții cu polipi multipli incluși în lot

Gen, vârstă	Examen colonoscopic primar	Procedura efectuată/ histologie	Examen colonoscopic follow-up (6 luni)	Procedura efectuată/ histologie	Examen colonoscopic follow-up (12 luni)
F/49 ani	Polipi sigmoidieni(5) + rectal(1)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> Polip adenomatos cu displazie de grad înalt	Polip sigmoidian(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
F/58 ani	Polipi ascendent(1) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
B/52 ani	Polipi ascendent(1) + sigmoid(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip descendent(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
F/48 ani	Polipi transvers(1) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip hiperplastic	Polip colon trasvers(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
F/66 ani	Polipi rect(3) + sigmoid(2)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
F/68 ani	Polipi transvers(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
F/79 ani	Polipi descendent(1) + sigmoid(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip rectal(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polipi descendent(1) + sigmoid(1) + rect(1) Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie ușoară
B/70 ani	Polipi cec(1) + transvers(1) + sigmoid(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> Polip adenomatos cu displazie de grad înalt	Polip descendent(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
B/63 ani	Polipi ascendent(4) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip ascendent(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip sigmoid(1) Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie ușoară
B/65 ani	Polipi sigmoid(1) + descendent(1)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> Polip adenomatos cu displazie de grad înalt	Nu a fost disponibil pentru a fi contactat	-	Nu a fost disponibil pentru a fi contactat

B/50 ani	Polipi ascendent(1) + transvers(1) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> Polip adenomatos cu displazie de grad înalt	Polip transvers(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polipi cec(1) + rect(1) Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie ușoară
F/29 ani	Polipi ascendent(1) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
B/67 ani	Polipi ascendent(1) + sigmoid(2)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> Polip adenomatos cu displazie de grad înalt	CT colonografie Fără date de patologie	-	CT colonografie Fără date de patologie
B/47 ani	Polipi ascendent(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	CT colonografie Fără date de patologie	-	CT colonografie Fără date de patologie
B/69 ani	Polipi ascendent(1) + sigmoid(2) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polipi ascendent(1) + rectal(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip ascendent(1) Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie ușoară
F/74 ani	Polipi sigmoid(2) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
B/51 ani	Polipi descendent(1) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
F/72 ani	Polipi ascendent(1) + transvers(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip transvers(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Nu a fost disponibilă pentru a fi contactată
F/60 ani	Polipi sigmoidieni (3)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
B/73 ani	Polipi transvers(1) + sigmoid(1) + rect(1)	Adenocarcinom transvers Hemicolectomie dreaptă cu I-D anastomoză	Fără date de patologie	--	Nu a fost disponibil pentru a fi contactat
F/62 ani	Polipi cec(2) + ascendent(1) + sigmoid(2)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip cec(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
B/59 ani	Polipi transvers(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
B/48 ani	Polipi sigmoid(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie

F/58 ani	Polipi sigmoid(2)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip descendent(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
F/43 ani	Polipi ascendent(1) + rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
F/70 ani	Polipi cec(3) + ascendent(2) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Nu a fost disponibilă pentru a fi contactată	-	Nu a fost disponibilă pentru a fi contactată
B/53 ani	Polipi transvers(1) + descendent(1) + sigmoid(2)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip colon descendent(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
B/64 ani	Polipi ascendent(1) + sigmoid(1)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> Polip adenomatos cu displazie de grad înalt	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
B/43 ani	Polipi transvers (1) + sigmoid(1) + rect(2)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Polip rect(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
B/64 ani	Polipi sigmoidieni (7)	Polipectomie cu ansa <i>la cald</i> Polip adenomatos cu displazie de grad înalt	Polipi cec(1) + ascendent(1) + transvers(1)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie
B/52 ani	Polipi descendent(1) + sigmoid(2) + rect(5)	Polipectomie cu ansa <i>la rece</i> Polip adenomatos cu displazie de grad scăzut	Fără date de patologie	-	Fără date de patologie
F/67 ani	Polipi transvers(2) + sigmoid(1)	Adenocarcinom sigmoid Rezecție sectorală colon sigmoid	Fără date de patologie	-	Nu a fost disponibilă pentru a fi contactată

Diagrama generală de secvențiere, aliniere și raportare a transcripților cu metoda tSMS (Helicos, SeqLL)



Cele mai semnificative 20 gene diferențial exprimate pentru fiecare stadiu tumoral comparativ cu stadiul 0

Stadiul I vs Stadiul 0					
Denumire	baseMean	log2FoldChange	lfcSE	p-value	padj
UACA	103.852062	24.39000845922	2.1267216	1.902315182	3.5516224451
KDM3B	91.2113340	23.94417984181	2.0990540	3.852366928	3.5961845278
PMM2	75.8724209	23.81869292161	2.1092823	1.432048111	8.9121127486
TRAPPC1	89.4640856	25.67992613207	2.3931665	7.318179277	3.4157601778
RPRD2	152.752794	24.10308394673	2.4214683	2.424597516	7.5445392733
TRAK1	920.720173	27.4816448375	2.7587966	2.247355325	7.5445392733
MIR137HG	392.495527	26.77315572020	2.8461763	5.119095991	1.3653360308
IGHV1-17	133.503563	26.36917027589	2.8502087	2.210273253	5.1582252042
THBS3-AS1	64.9214292	22.47357680088	2.4724668	9.946260987	2.0632965848
IFNG-AS1	59.0648779	22.35373991216	2.5125187	5.740527136	1.0717564164
MAN2B2	69.5283367	23.67925188284	2.6849354	1.151771360	1.9178014406
Metazoa SRP	167.182666	24.24017360929	2.7509086	1.232652238	1.9178014406
MIR4437	114.571200	26.29293408012	3.0459800	6.028245631	8.6574881497
ENSG00000270322	86.3060604	25.62388244295	2.9811990	8.314888958	1.1088498347
ZCCHC14	77.8392872	23.29838069337	2.7827399	5.642736908	7.0233265384
ENSG00000280438	146.421265	25.03988167917	3.0144376	9.844083232	1.1486814621
MIR3681HG	517.062891	26.07576622655	3.1489860	1.224672592	1.3449786648
PDCD6-AHRR	69.2235156	23.24210013692	2.8401375	2.758498368	2.8611758077
HSPD1	75.0932722	23.46583292736	2.8823081	3.909466843	3.8415655773
MIR4489	198.435717	26.84349518719	3.3016018	4.277141393	3.9927114912
Stadiul II vs Stadiul 0					
MISFA	85.3201549	29.4373421676	2.5471303	6.79959080137	1.2694836026
THBS3-AS1	64.92142921	23.03715163348	2.29469706	1.02398492136	9.5588992409
TUBB6	84.47118444	26.14617018785	2.76674843	3.38365966587	2.1057641987
IMMTP1	171.3062329	24.63593840920	2.80332818	1.52105741331	6.7611308904
MIR3681HG	517.0628910	25.60433122754	2.92003698	1.81069386460	6.7611308904
SMYD3	66.74655513	23.87919009251	2.74670782	3.50669990721	9.3528696096
TRGV8	70.43361630	23.53687975753	2.70562181	3.34085673583	9.3528696096
SLC30A10	70.11658563	25.84041575566	3.04037729	1.91095975064	4.4597023180
NTM-AS1	64.84621580	24.85060718232	2.97411831	6.50890604171	1.3502363977
MIR600HG	107.8400958	25.47292316781	3.07243865	1.12505054587	2.1004693691
MIR217HG	171.0992250	27.47852265148	3.42389190	1.01094448658	1.7158485058
MIR205HG	593.2957736	28.58801540273	3.71193954	1.34332775748	2.0899941026
VWA1	227.3001841	26.73401197579	3.64275278	2.15262150453	3.0914956530
RPP14	84.59494157	21.91003822326	3.05832369	7.83176578660	1.0444219088
ZNF300	132.8313503	24.10603806128	3.47000040	3.73177405857	4.6448147782
SMIM13	174.2773686	23.47123006329	3.50758570	2.20799684238	2.5764563154
MIR122HG	237.1674528	27.18238045195	4.16182897	6.51775195601	7.1580252363
TIMP1	77.60893774	24.34558984709	3.75277942	8.73598255180	9.0611552356
RPL38	14.88942520	27.33906262964	4.22081881	9.34439730094	9.1820998741
MIR302CHG	36.98762745	27.15529675216	4.22057962	1.24271914043	1.1545866440
Stadiul III vs Stadiul 0					
ENSG00000274396	119.1706734	26.1088899349	2.25581533	5.57943004322	1.0416795890
ENSG00000291298	125.1898498	26.37541767655	2.44316801	3.61171773084	3.3715385017
VPS9D1-AS1	86.83483344	25.71330152784	2.42241542	2.54511336506	1.5839088841
MRPL23	121.3435224	25.09955943077	2.41032505	2.15501057747	1.0058511870
HTATSF1P2	88.00367457	25.95442670394	2.57611684	7.12468610137	2.6603577902
MIR140	215.3357298	27.09443335203	2.77117166	1.40991652549	4.3871902551
THBS3-AS1	64.92142921	23.37361865363	2.47212207	3.23391296068	8.6253078537
MIR410	95.89749527	25.73664774029	2.73471918	4.91087531527	1.1460755267
TSFM	108.4228982	25.42162673687	2.88447287	1.21551658758	2.5215216322
ENSG00000270322	86.30606041	25.77147911924	2.98119901	5.39614334842	1.0074599631
TRGV8	70.43361630	24.49796365087	2.91689009	4.51608235702	7.6650234186
IMMTP1	171.3062329	24.48546201555	3.02274767	5.47792581759	8.5227395845

MIR3681HG	517.0628910	25.39720995777	3.14900719	7.31470293802	1.0505038757
ENSG00000273885	108.8847106	25.94922197951	3.25394659	1.52761243365	2.0371802954
MIR3670-2	90.00045105	25.25860436027	3.22028103	4.37801512269	5.4491694893
SMYD3	66.74655513	23.12595113679	2.96161605	5.78459174637	6.7498954940
RPP14	84.59494157	24.11388892698	3.29806152	2.64109682491	2.9005457482
MIS12	368.6841979	24.51646767495	3.47070574	1.61977465894	1.6800662712
NDUFA6	87.74114701	25.27189908963	3.71219577	9.91001482769	9.7378935175
MIR205HG	593.2957736	26.46414917670	4.01326991	4.27666514126	3.9922669093
Stadiul IV vs Stadiul 0					
ENSG00000284931	122.8891963	26.73947116351	2.36508476	1.22654681416	2.2899629020
THBS3-AS1	64.92142921	23.79307772052	2.29455557	3.41798529951	3.1906892770
ENSG00000270322	86.30606041	27.86939485999	2.75516923	4.72511838921	2.9405986775
MISFA	85.32015498	24.73894294156	2.54713034	2.66775853364	1.2451762955
MIR4464	144.7549186	26.29520519426	2.83210632	1.62191527210	6.0562316260
MIR3681HG	517.0628910	26.81593201790	2.92001217	4.17302296572	1.2985056461
SRP19	108.4411552	24.05327590289	2.64210616	8.72041045350	2.3258580452
IMMTP1	171.3062329	25.22862403230	2.80329913	2.26502446664	5.2860008490
PDCD6-AHRR	69.22351564	23.54215867194	2.62442953	2.95464078633	6.1292381645
ENSG00000255288	225.4840955	26.57892982126	3.00266714	8.61392973922	1.6082206823
TRGV8	70.43361630	22.51563586231	2.70589676	8.72599209834	1.4810388406
SMYD3	66.74655513	22.43736762015	2.74704431	3.14008080618	4.8854423876
RPP14	84.59494157	23.38375010244	3.05793412	2.05864698486	2.9565337851
ZNF300	132.8313503	25.07048294042	3.46994696	5.00978457062	6.6809055666
MIR22HG	159.1351080	27.52771647634	3.81895469	5.67042440463	7.0577882422
LINC02790	88.12283471	23.45914524148	3.30710506	1.30706090713	1.5251766960
SMIM13	174.2773686	24.60491904641	3.50749499	2.30023224436	2.5261962354
ENSG00000248770	18.11686446	23.79831869657	3.70103748	1.27457121541	1.3220135884
TSPO2	24.98118146	24.20187347201	3.83273257	2.70998086432	2.6629127756
MIR302CHG	36.98762745	25.94238365349	4.22057962	7.91414617171	7.0360528107

Certificat de inovator și act de implementare: „Algoritm diagnostico-curativ pentru pacienții cu leziuni premaligne colonice și polipectomii repetate”.

 Republica Moldova Ministerul Sănătății CERTIFICAT DE INOVATOR Nr. 6323 Pentru inovația cu titlul ALGORITM DIAGNOSTICO-CURATIV DE CONDUIȚĂ PENTRU PACIENȚII CU LEZIUNI PREMALIGNE COLONICE MULTIPLE ȘI POLIPECTOMII REPETATE Inovația a fost înregistrată pe data de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Se recunoaște calitatea de autor(i) URSU A., DOLGHII A., ROJNOVEANU Gh. Data eliberării 19 Februarie 2025 L.S.  (Semnătura autorizată)	 INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate Pag. 4 / 6 APROB Prorector pentru activitate de cercetare și inovare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM conf. univ. dr. hab. șt. med.  Jana CHIHAI 2025 ACTUL nr. 8 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (În procesul științifico-practic) Denumirea propunerii de implementare: „ALGORITM DIAGNOSTICO-CURATIV DE CONDUIȚĂ PENTRU PACIENȚII CU LEZIUNI PREMALIGNE COLONICE MULTIPLE ȘI POLIPECTOMII REPETATE” Autori: URSU A., medic, doctorand, DOLGHII A., dr. șt. med., ROJNOVEANU Gh., dr. hab. șt. med., prof. univ. Numărul inovației: Nr. 6323 din 19 februarie 2025 Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, departamentul Chirurgie, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018-2025. Rezultatele folosirii metodei: Implementarea acestui model permite efectuarea tratamentului endoscopic la pacienții cu neoplasmi colonici multiple și polipectomiilor repetate, dar mai ales pentru a putea rezeca cât mai mulți polipi cu displazie severă, încă de la primele examinări endoscopice. Ca urmare s-au utilizat următoarele caracteristici ale polipilor pentru crearea algoritmului: localizarea, dimensiunea, forma și tipul histologic, stabilind ordinea și prioritatea de excizie a polipilor: polipectomiile se vor face de la stânga spre dreapta colonului, respectiv începând cu rectul; polipectomiile se vor face în ordinea mărimii, începând cu cei mari; dintre polipii cu aceeași dimensiune, se vor exciza inițial polipii sesili, apoi cei pediculați; în cazul pacienților la care au fost prelevate biopții anterioare și există rezultate histologice, se vor exciza cu prioritate polipii vilosi, apoi restul formelor. Eficacitatea propunerii: modelul permite conduita sistematizată a pacienților cu neoplasmi colonici multiple, oferind ordinea și prioritatea de excizie a polipilor. <i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i> Departament de cercetare, Șef departament,  Elena RAEVȘCHI dr. hab. șt. med., conf. univ. Director IMSP IMU  Diana MANEA
 REPUBLICA MOLDOVA MINISTERUL SĂNĂTĂȚII INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ (IMSP IMU) MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  CERTIFICAT DE INOVATOR Nr.1 data 19.02.2025 de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001 ALGORITM DIAGNOSTICO-CURATIV DE CONDUIȚĂ PENTRU PACIENȚII CU LEZIUNI PREMALIGNE COLONICE MULTIPLE ȘI POLIPECTOMII REPETATE (denumirea) URSU A., DOLGHII A., ROJNOVEANU Gh. (coautori)   Diana MANEA Director mun. Chișinău	 REPUBLICA MOLDOVA MINISTERUL SĂNĂTĂȚII INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1 tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09, e-mail: anticamera@urgenta.md www.urgenta.md APROB Director IMSP IMU  Diana MANEA 2025 ACT DE IMPLEMENTARE nr. 2 Denumirea propunerii de implementare: „ALGORITM DIAGNOSTICO-CURATIV DE CONDUIȚĂ PENTRU PACIENȚII CU LEZIUNI PREMALIGNE COLONICE MULTIPLE ȘI POLIPECTOMII REPETATE” Autori: URSU A., medic, doctorand, DOLGHII A., dr. șt. med., ROJNOVEANU Gh., dr. hab. șt. med., prof. univ. Numărul inovației: Nr. 1 din 19 ianuarie 2025 Unde și când a fost implementată: IMSP Institutul de Medicină Urgentă, departamentul Chirurgie, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018-2025 Rezultatele folosirii metodei: Implementarea acestui model permite efectuarea tratamentului endoscopic la pacienții cu neoplasmi colonici multiple și polipectomiilor repetate, dar mai ales pentru a putea rezeca cât mai mulți polipi cu displazie severă, încă de la primele examinări endoscopice. Ca urmare s-au utilizat următoarele caracteristici ale polipilor pentru crearea algoritmului: localizarea, dimensiunea, forma și tipul histologic, stabilind ordinea și prioritatea de excizie a polipilor: polipectomiile se vor face de la stânga spre dreapta colonului, respectiv începând cu rectul; polipectomiile se vor face în ordinea mărimii, începând cu cei mari; dintre polipii cu aceeași dimensiune, se vor exciza inițial polipii sesili, apoi cei pediculați; în cazul pacienților la care au fost prelevate biopții anterioare și există rezultate histologice, se vor exciza cu prioritate polipii vilosi, apoi restul formelor. Eficacitatea propunerii: modelul permite conduita sistematizată a pacienților cu neoplasmi colonici multiple, oferind ordinea și prioritatea de excizie a polipilor. <i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i> IMSP IMU Șef Departament Chirurgie  Victor GAFTON

Certificat de inovator și act de implementare: „Metodă de disecție endoscopică a submucoasei în tratamentul neoplațiilor colonice”.


 Republica Moldova
 Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6324**

Pentru inovația cu titlul
**METODĂ DE DISECTIE ENDOSCOPICĂ A
 SUBMUCOASEI ÎN TRATAMENTUL
 NEOFORMAȚIUNILOR COLONICE**

Inovația a fost înregistrată pe data de
 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
 "Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

URSU A., DOLGHII A., ROJNOVEANU Gh.


 19 Februarie 2025
 (Semnătură autorizată)


 INSTITUȚIA PUBLICĂ
 UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
 "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA
 Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 5 / 7

APROB
 Prorector pentru activitate de
 cercetare și inovare,
 USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
 conf. univ., dr. hab. șt. med.
 Jana CHIHAI
 18 februarie 2025

ACTUL nr. 9
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
 (în procesul științifico-practic)

- Denumirea propunerii de implementare: „METODĂ DE DISECTIE ENDOSCOPICĂ A SUBMUCOASEI ÎN TRATAMENTUL NEOFORMAȚIUNILOR COLONICE”
- Autori: URSU A., medic, doctorand, DOLGHII A., dr. șt. med., ROJNOVEANU Gh., dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Numărul inovației: Nr. 6324 din 19 februarie 2025
- Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, departamentul Chirurgie, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018-2025.
- Rezultatele folosirii metodei: Implementarea acestei metode permite efectuarea tratamentului endoscopic la pacienții cu neoplații colonice non-muscular invazive, cu reducerea riscurilor chirurgicale și ameliorarea recuperării. Excizia locală a leziunilor primare de colon, nu în toate cazurile permite obținerea rezecției R0 și înlăturarea în bloc a formațiunii de volum, de aceea fragmentarea sau excizia parțială se efectuează la fiecare al 2-lea pacient. După înlăturarea parțială sau fragmentată a NPC în limitele mucoasei, devine dificilă examinarea morfologică a preparatului pentru determinarea gradului de invazie și crește riscul de apariție a recidivelor locale. Pentru a depăși aceste greutăți și a avea posibilitatea de a exciza neoplațiile colonice în bloc, este propusă tehnică de disecție endoscopică a submucoasei colonice.
- Eficacitatea propunerii: metoda permite îndepărtarea leziunilor colonice fără fragmentare tisulară, reducând astfel riscul de recidivare, oferind un specimen intact pentru evaluarea histopatologică și ca urmare aprecierea corectă a stadiului neoplaziei. De asemenea, prin utilizarea metodei se evită intervențiile chirurgicale laborioase. *Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Departament de cercetare, Șef departament,
 dr. hab. șt. med., conf. univ. Elena RAEVSCHI
 Director IMSP IMU Diana MANEA


 REPUBLICA MOLDOVA
 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
 INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
 INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
 (IMSP IMU)
 MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr.2 data 19.02.2025

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU
 în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODĂ DE DISECTIE ENDOSCOPICĂ A
 SUBMUCOASEI ÎN TRATAMENTUL
 NEOFORMAȚIUNILOR COLONICE**
 (denumirea)

URSU A., DOLGHII A., ROJNOVEANU Gh.
 (coautori)


 Director
 Diana MANEA
 mun. Chișinău


 REPUBLICA MOLDOVA
 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
 INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
 INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
 MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
 tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
 e-mail: anticamera@urgenta.md
 www.urgenta.md

APROB
 Director IMSP IMU
 Diana MANEA
 2025

ACT DE IMPLEMENTARE nr. 2

- Denumirea propunerii de implementare: „METODĂ DE DISECTIE ENDOSCOPICĂ A SUBMUCOASEI ÎN TRATAMENTUL NEOFORMAȚIUNILOR COLONICE”
- Autori: URSU A., medic, doctorand, DOLGHII A., dr. șt. med., ROJNOVEANU Gh., dr. hab. șt. med., prof. univ.
- Numărul inovației: Nr. 2 din 19 ianuarie 2025
- Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, departamentul Chirurgie, mun. Chișinău, în perioada anilor 2018-2025.
- Rezultatele folosirii metodei: Implementarea acestei metode permite efectuarea tratamentului endoscopic la pacienții cu neoplații colonice non-muscular invazive, cu reducerea riscurilor chirurgicale și ameliorarea recuperării. Excizia locală a leziunilor primare de colon, nu în toate cazurile permite obținerea rezecției R0 și înlăturarea în bloc a formațiunii de volum, de aceea fragmentarea sau excizia parțială se efectuează la fiecare al 2-lea pacient. După înlăturarea parțială sau fragmentată a NPC în limitele mucoasei, devine dificilă examinarea morfologică a preparatului pentru determinarea gradului de invazie și crește riscul de apariție a recidivelor locale. Pentru a depăși aceste greutăți și a avea posibilitatea de a exciza neoplațiile colonice în bloc, este propusă tehnică de disecție endoscopică a submucoasei colonice.
- Eficacitatea propunerii: metoda permite îndepărtarea leziunilor colonice fără fragmentare tisulară, reducând astfel riscul de recidivare, oferind un specimen intact pentru evaluarea histopatologică și ca urmare aprecierea corectă a stadiului neoplaziei. De asemenea, prin utilizarea metodei se evită intervențiile chirurgicale laborioase. *Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

IMSP IMU
 Șef Departament Chirurgie Victor GAFTON







INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dlui **Alexandr Ursu**, realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema „**Tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoformațiunile primare ale colonului**”, programul de doctorat 321.13. Chirurgie, conducător de doctorat Gheorghe Rojnoveanu, dr.hab.șt.med., prof.univ.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

1. De Simone B, Abu-Zidan F, Podda M, Sartelli M, et al; CO-OLDER Collaborators (Ursu A, Malcova T, Rojnoveanu Gh). The management of complicated colorectal cancer in older patients in global perspective after COVID-19: the CO-OLDER WSES project. *Minerva Surg.* 2024. doi:10.23736/S2724-5691.23.10165-1. Available from: https://www.researchgate.net/publication/378870554_The_CO-OLDER_global_project [accessed 2024 Mar 18]. pISSN 2724-5691; eISSN 2724-5438; (IF – 1.8).
2. Ursu A, Rojnoveanu Gh. Early colorectal cancer – modern diagnostic and curative aspects. *J Surg [Jurnalul de chirurgie]*. 2023;19(4):293–299. doi:10.7438/JSURG.2023.04.04. Available from: <https://jurnaluldechirurgie.ro/jurnalnou2020/wp-content/uploads/2020/02/4.-review-ursu-Cancerul-colorectal-precoc.pdf> [accessed 2025 Jul 04]. ISSN 1584-9341.
3. Ursu A. Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature. *J Surg [Jurnalul de chirurgie]*. 2020;16(1):23–29. doi:10.7438/JSURG.2020.04.01. Available from: <https://jurnaluldechirurgie.ro/jurnalnou2020/wp-content/uploads/2020/01/4.-A.-Ursu.-Clinical-importance-of-predictive-markers-of-colorectal-cancer-a-review-of-literature.pdf> [accessed 2025 Jul 04]. ISSN 1584-9341.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

4. Ursu A, Dolghii A, Cozma M, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Morphological and histopathological characteristics of primary colon neoformations. *Mold J Health Sci.* 2025;12(1):25-34. doi:10.52645/MJHS.2025.1.05. Available from: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2025.1.05> [accessed 2025 Jul 04].
5. Ursu A., Moisei A., Gurghiș R. Marcherii predictorii ai cancerului colorectal. *Revista literaturii. În: Arta Medica.* 2023, vol. 87, nr. 2, pp. 49-56. ISSN 1810-1852.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

5. Șcerbatiuc-Condur C, Rotaru M, Ursu A. Manual vs. Mechanical anastomosis in colon resections – are there any risk factors? În: 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, Republic of Moldova, 2018, p.110. ISBN 978-9975-56-160-0.

6. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C. Surgical tactics in colorectal cancer. În: 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, Republic of Moldova, 2018, pp. 108-109. ISBN 978-9975-56-160-0.
7. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Rojnoveanu Gh. Particularitățile tratamentului chirurgical în cancerul colorectal. În: Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători, Chișinău, Republica Moldova, 2018, p. 143. ISBN 978-9975-82-103-2.
8. Gurghiș R, **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Tactica chirurgicală diferențiată în cancerul colorectal complicat. Chirurgia. București, România. 2018;S1(113): -63. ISSN 1221-9118. 62
9. **Ursu A**. Rolul markerilor genomici predictor ai cancerului colorectal: review al literaturii. În: Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători, Chișinău, Republica Moldova, 2019, p. 110. ISBN 978-9975-82-148-3.
10. **Ursu A**. The role of predictive genomic markers of colorectal cancer: review of literature. Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. In: Arta Medica. Rezumate. Chișinău, Republica Moldova, 2019;3(72):177. ISSN 1810-1852.
11. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghiș R, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Complicațiile postoperatorii precoce în cancerul colorectal operat în urgență. În: Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie, Iași, România, 2019, pp. 236-237.
12. **Ursu A**, Gurghiș R, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Complicațiile postoperatorii precoce în cancerul colorectal operat în urgență. Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. In: Arta Medica. Rezumate. Chișinău, Republica Moldova, 2019;3(72):176-177. ISSN 1810-1852.
13. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghiș R, Dolghii A, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Complicated colorectal cancer – our experience. Eur J Trauma Emerg Surg. 2019;S1(45):155-156. ISSN 1863-9933.
14. **Ursu A**. Potențialul markerilor microbieni fecali în depistarea precoce a cancerului colorectal: reviu al literaturii. Chirurgia. București, România. 2020;115(1):205-207. ISSN 1221-9118.
15. **Ursu A**. Importanța pregătirii colonului către colonoscopie în depistarea leziunilor mucoasei. In: Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 2020, p.460.
16. **Ursu A**. Fecal microbial markers—the role in colorectal cancer screening: a review of literature. În: 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, Republica Moldova, 2020, pp. 61-62. ISBN 978-9975-151-11-5.
17. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. The impact of the COVID-19 on colorectal cancer screening. În: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Chișinău, Republica Moldova, 2021, p. 248. ISBN 978-9975-82-223-7.
18. Gurghiș R, **Ursu A**, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Emergency surgery in occlusive colorectal cancer. In: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Chișinău, Republica Moldova, 2021, p. 265. ISBN 978-9975-82-223-7.

19. **Ursu A**, Gurghiș R, Rojnoveanu Gh. Synchronus colorectal cancers – diagnosis and treatment. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022;3(1(29)):310. ISSN 2345-1467.
20. **Ursu A**, Moisei A, Gurghiș R. Tipurile marcherilor tumorali în cancerul colorectal. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022;3(1(29)):287. ISSN 2345-1467.
21. **Ursu A**, Gurghiș R. Predictive biomarkers of colorectal cancer. În: 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, Republica Moldova, 2022, p. 435. ISBN 978-9975-3544-2-4.
22. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. Clinical, endoscopic and morphological correlations in colon neoformations. În: 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors "MedEspera", Chișinău, Republica Moldova, 2022, p. 424. ISBN 978-9975-3544-2-4.
23. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. Leziunile tractului urinar în cadrul chirurgiei colorectale – caz clinic. *Chirurgia*. București, România. 2022;117(supl 1):299-300. ISSN 1221-9118.
24. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților cu cancer colorectal – experiența clinicii. *Chirurgia*. București, România. 2022;117(supl 1):300-301. ISSN 1221-9118.
25. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Rojnoveanu Gh. The results of colorectal cancer treatment during the COVID-19 pandemic. În: The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era”. Abstract book. Chișinău, Republica Moldova, 2023, p. 304. ISSN 1584-9244.
26. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Dolghii A, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Tactica diferențiată în neoformațiunile primare de colon. *Chirurgia*. București, România. 2023;118(R):296-297. ISSN 1221-9118.
27. **Ursu A**, Gurghiș R, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Hartmann procedure in emergency colorectal surgery – Our experience. În: 22nd European Congress of Trauma and Emergency surgery. Abstracts book. Ljubljana, Slovenia, 2023, p. 163.
28. **Ursu A**, Dolghii A, Gurghiș R, Rojnoveanu Gh. Corelații clinice, endoscopice și morfologice în neoformațiunile colonice. Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. *Arta Medica. Rezumate*. Chișinău, Republica Moldova. 2023;3(88):47. ISSN 1810-1852.
29. **Ursu A**, Dolghii A, Gurghiș R, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Formațiunile polipoidale colorectale: prevalență și abordare terapeutică. Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. *Arta Medica. Rezumate*. Chișinău, Republica Moldova. 2023;3(88):50. ISSN 1810-1852.
30. **Ursu A**, Gurghiș R, Malcova T, Rojnoveanu Gh. Procedeul Hartmann în chirurgia colorectală de urgență – experiența unui singur centru. Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 2023, p. 461. ISSN 2345-1467.
31. **Ursu A**, Keyoleto L. The twisted colon: a review of sigmoid volvulus. În: 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, Republica Moldova, 2024, p. 424. ISBN 978-9975-3544-2-4.

32. **Ursu A**, Uşurelu S, Rojnovceanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Chirurgia. București, România. 2024;118(suppl 1):273-274. ISSN 1221-9118.
 33. **Ursu A**, Uşurelu S, Rojnovceanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 2024, p. 486. ISSN 2345-1467.
 34. **Ursu A**, Tharayil S. Hartmann’s procedure: everything we need to know. Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 2024, p. 496. ISSN 2345-1467.
 35. **Ursu A**, Arnaut O, Toma I, Rojnovceanu Gh. Epidemiologia genetică a neoformațiunilor primare colonice: studiu pilot. Chirurgia. București, România. 2025;120(S):326-327. ISSN 1221-9118.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 36. **Ursu A**, Dolghii A, Melnic E, Toma I, Rojnovceanu Gh. Innovations in tactical decisions and the operative treatment of colorectal polypoidal formations. Silver Medal, Euroinvent 2023; Iași, România; 13 May 2023.
 37. **Ursu A**, Dolghii A, Rojnovceanu Gh. The method of clinical-endoscopic correlations in patients diagnosed with colonic neoformations. Silver Medal, Euroinvent 2025; Iași, România; 10 May 2025.
 38. **Ursu A**, Dolghii A, Rojnovceanu Gh. Differentiated medical-surgical tactics in primary colon neoformations. Gold Medal, Euroinvent 2025; Iași, România; 10 May 2025.
 - **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 39. Gurghiș R, **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gagauz I, Gafton V, Rojnovceanu Gh. Tactica chirurgicală diferențiată în cancerul colorectal complicat. Prezentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 6-9 iunie 2018.
 40. **Ursu A**, Rojnovceanu Gh. Clinical, endoscopic and morphological correlations in colon neoformations. Prezentare orală, 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republica Moldova; 12-14 mai 2022.
 41. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Gagauz I, Rojnovceanu Gh. Impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților cu cancer colorectal – experiența clinicii. Prezentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 8-11 iunie 2022.
 42. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Rojnovceanu Gh. The results of colorectal cancer treatment during the COVID-19 pandemic. Prezentare orală, The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era”; Chișinău, Republica Moldova; 7-9 iunie 2023.
 - ✓ **naționale**
 43. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Rojnovceanu Gh. Particularitățile tratamentului chirurgical în cancerul colorectal. Prezentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 15-19 octombrie 2018.

44. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. The impact of the COVID-19 on colorectal cancer screening. Presentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 20-22 octombrie 2021.
 45. **Ursu A**, Gurghiș R, Rojnoveanu Gh. Synchronus colorectal cancers – diagnosis and treatment. Presentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 19-21 octombrie 2022.
 46. **Ursu A**, Gurghiș R, Malcova T, Rojnoveanu Gh. Procedeul Hartmann în chirurgia colorectală de urgență – experiența unui singur centru. Presentare orală, Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 18-20 octombrie 2023.
 47. **Ursu A**, Ușurelu S, Rojnoveanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Presentare orală, Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 16-18 octombrie 2024.
 48. **Ursu A**, Tharayil Shahanas. Hartmann’s procedure: everything we need to know. Presentare orală, Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 16-18 octombrie 2024.
- **Participări cu postere la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
49. Șcerbatiuc-Condur C, Rotaru M, **Ursu A**. Manual vs Mechanical anastomosis in colon resections – are there any risk factors? Presentare orală, 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 3-5 May 2018.
 50. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C. Surgical tactics in colorectal cancer. Presentare orală, 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 3-5 May 2018.
 51. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghiș R, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Complicațiile postoperatorii precoce în cancerul colorectal operat în urgență. Presentare orală, Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie; Iași, România; 14-16 martie 2019.
 52. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghiș R, Dolghii A, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Complicated colorectal cancer – our experience. Presentare orală, 20th European Congress of Trauma and Emergency Surgery; Prague, Czech Republic; 5-7 May 2019.
 53. **Ursu A**. Fecal microbial markers–the role in colorectal cancer screening: a review of literature. Presentare orală, 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 24-26 September 2020.
 54. **Ursu A**, Gurghiș R. Predictive biomarkers of colorectal cancer. Presentare orală, 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 12-14 May 2022.
 55. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. Leziunile tractului urinar în cadrul chirurgiei colorectale – caz clinic. Presentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 8-11 iunie 2022.
 56. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Dolghii A, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Tactica diferențiată în neoformațiunile primare de colon. Presentare orală, Conferința Națională de Chirurgie; Eforie Nord, România; 24-27 mai 2023.

57. **Ursu A**, Keyoleto L. The twisted colon: a review of sigmoid volvulus. Presentare orală, 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 24-27 April 2024.
58. **Ursu A**, Ușurelu S, Rojnoveanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Presentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 12-15 iunie 2024.
59. **Ursu A**, Arnaut O, Toma I, Rojnoveanu Gh. Epidemiologia genetică a neoformațiunilor primare colonice: studiu pilot. Conferința Națională de Chirurgie; Iași, România; 28-31 mai 2025.

✓ **naționale**

60. **Ursu A**. Rolul markerilor genomici predictor ai cancerului colorectal: review al literaturii. Presentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 15-18 octombrie 2019.
61. **Ursu A**, Gurghiș R, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Complicațiile postoperatorii precoce în cancerul colorectal operat în urgență. Presentare orală, Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova; Chișinău, Republica Moldova; 18-20 septembrie 2019.
62. **Ursu A**. Importanța pregătirii colonului către colonoscopie în depistarea leziunilor mucoasei. Presentare orală, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 21-23 octombrie 2020.
63. Gurghiș R, **Ursu A**, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Emergency surgery in occlusive colorectal cancer. Presentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 20-22 octombrie 2021.
64. **Ursu A**, Moisei A, Gurghiș R. Tipurile marcherilor tumorali în cancerul colorectal. Presentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 19-21 octombrie 2022.
65. **Ursu A**, Dolghii A, Gurghiș R, Rojnoveanu Gh. Corelații clinice, endoscopice și morfologice în neoformațiunile colonice. Presentare orală, Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova; Chișinău, Republica Moldova; 21-23 septembrie 2023.
66. **Ursu A**, Dolghii A, Gurghiș R, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Formațiunile polipoidale colorectale: prevalență și abordare terapeutică. Presentare orală, Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova; Chișinău, Republica Moldova; 21-23 septembrie 2023.

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnatul Ursu Alexandr declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe medicale cu tema ”Tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoformațiunile primare ale colonului” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data 05.01.2026

Doctorand Ursu Alexandr



Conducător de doctorat Rojnoveanu Gheorghe,
dr.hab.șt.med., prof.univ.



ADNOTARE

Ursu Alexandr „Tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoplașmiile primare ale colonului”, teză pentru obținerea titlului științific de doctor în științe medicale, Chișinău 2026. Teza este expusă pe 182 pagini, constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, 25 tabele, 43 figuri, 184 surse bibliografice. Rezultatele obținute sunt publicate în 36 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: neoplașmiile colonice primare, cancer colorectal, factori de risc, biomarkeri, colonoscopie, tratament endoscopic, tratament chirurgical, examen histologic, follow-up.

Domeniul de studiu: 321.13 – Chirurgie.

Scopul cercetării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului neoplașmiilor colonice prin identificarea metodelor diagnostice și a procedurilor terapeutice optime pentru structurarea conduitei curative diferențiate.

Obiectivele lucrării: (1) Analiza corelațională a manifestărilor clinico-paraclinice a neoplașmiilor colonice predictoare ale procesului malign. (2) Studierea aspectelor morfologice și histologice ale neoplașmiilor primare ale colonului. (3) Argumentarea și corelarea tipurilor de intervenții chirurgicale în funcție de datele clinico-morfopatologice la pacienții cu neoplașmiile primare ale colonului. (4) Structurarea unui algoritm de screening, care ar îmbunătăți depistarea precoce a cancerului colorectal și stadializarea preoperatorie a acestuia. (5) Identificarea markerilor genomici predictor ai cancerului colorectal.

Noutatea și originalitatea științifică: În baza examenului clinico-paraclinic complex au fost determinate și confirmate particularitățile evolutive ale neoplașmiilor colonice în funcție de vârstă, specimenul anatomo-topografic al zonei lezionale. Datele obținute au devenit un substrat obiectiv în ameliorarea conduitei diagnostic-curative pre, intra- și postoperatorie la bolnavii cu neoplașmiile ale colonului. S-a stabilit complexul de criterii în selectarea diferențiată a pacienților pentru diverse metode de tratament chirurgical. S-au sistematizat factorii de risc pentru neoplașmiile colonice maligne, și au fost determinați și studiați unii markeri predictor ai CCR, fiind evidențiat profilul molecular al CCR.

Problema științifică aplicativă soluționată: Cercetarea a creat fundamentul unor programe de screening care să poată asigura urmărirea periodică a persoanelor depistate cu teste pozitive sau cu factori de risc sporit, examinarea diagnostică și tratamentul prompt al neoplașmiilor colonice. A fost elaborat un consens în privința factorilor determinanți ai atitudinii terapeutice diferențiate în neoplașmiile de colon.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestei cercetări doctorale au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament pacienților cu neoplașmiile colonice primare în secțiile de chirurgie și endoscopie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă (or. Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic la catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

ADNOTATION

Ursu Alexandr „Differentiated medical-surgical tactics in primary colon neoformations”. Thesis for obtaining the scientific title of PhD in Medical Sciences, Chişinău, 2026.

The thesis is presented on 182 pages, consists of introduction, 5 chapters, general conclusions, practical recommendations, 25 tables, 43 figures, 184 bibliographical sources. 36 scientific papers have been published on the thesis topic.

Key words: primary colonic neoformations, colorectal cancer, risk factors, biomarkers, colonoscopy, endoscopic treatment, surgical treatment, histological examination, follow-up.

Field of study: 321.13 – surgery.

Research aim: To improve the results of the treatment of colonic neoplasms by identifying optimal diagnostic methods and therapeutic procedures for structuring differentiated curative conduct.

Objectives of the research: (1) Correlational analysis of clinical and paraclinical manifestations of colonic neoformations predictive of the malignant process. (2) Study of morphological and histological aspects of primary colonic neoformations. (3) Argumentation and correlation of types of surgical interventions according to clinical and morphopathological data in patients with primary colonic neoformations. (4) Structuring a screening algorithm, which would improve early detection of colorectal cancer and its preoperative staging. (5) Identification of genomic markers predictive of colorectal cancer.

Novelty and originality of the research: Based on the complex clinical-paraclinical examination, the evolutionary peculiarities of colonic neoformations depending on age, the anatomical-topographic specimen of the lesional area were determined and confirmed. The data obtained became an objective substrate in improving the pre-, intra- and postoperative diagnostic-curative conduct in patients with colon neoformations. The complex of criteria in the differentiated selection of patients for various methods of surgical treatment was established. The risk factors for malignant colonic neoformations were systematized, and some predictive markers of CRC were determined and studied, highlighting the molecular profile of CRC. The research has created the foundation for screening programs that can ensure periodic follow-up of individuals with positive tests or increased risk factors, diagnostic examination, and prompt treatment of colonic neoplasms. A consensus has been developed regarding the determinants of differentiated therapeutic approach in colonic neoplasms.

The application of these scientific results: Based on this doctoral research, new methods of diagnosis and treatment of patients with primary colonic neoformations were implemented in the surgery and endoscopy departments of the Institute of Emergency Medicine (Chişinău, Republic of Moldova) and in the teaching process at the Department of Surgery No. 1 "Nicolae Anestiadi" of the IP "Nicolae Testemiţanu" State University of Medicine and Pharmacy in the Republic of Moldova.



Date personale

Nume: Alexandr Ursu

Email: alexandr.ursu@usmf.md

Adresă: Or. Chișinău, str. Lev Tolstoi, MD-2001

Data nașterii: 11 Octombrie 1990

Naționalitate: Republica Moldova

Sex: Masculin

Educație

- Medic specialist în Chirurgie generală (2016-2020) – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău
- Medicină Generală (2009-2015) – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău
- Bacalaureat (2006-2009) – Liceul Republican cu Profil Real „Mihai Marinciuc”, Chișinău
- Studii gimnaziale (1997-2006) – Școala Medie, s. Cruglic, r. Criuleni

Experiență profesională

- Instructor ATLS (Dec. 2023-Prezent)
- Trauma Team Leader (Feb. 2025-Prezent) – Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău
- Chirurg generalist de urgență (Ian. 2023-Prezent) – Spitalul Internațional Medpark, Chișinău
- Asistent universitar la Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” (Ian. 2021-Prezent) – USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău
- Medic-rezident, Chirurgie Generală (2016-2020) – Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău
- Asistent universitar (cumul) la Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” (2018-2020) – USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău
- Lector universitar la Catedra de Anatomie a Omului (2016-2018) – USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău
- Asistent medical, Secția Dializă și Transplant Renal (2013-2015) – Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău
- Cercetător științific stagiar, Laboratorul Inginerie Tisulară și Culturi Celulare (2015-2018) – USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Cursuri

- Instructor ATLS (2023)
- Curs OMS: Chirurgia Traumei în condiții ostile (2023)
- Curs OMS: Basic Emergency Care (2023)
- Curs postuniversitar: Ecografie abdominală transparietală pentru chirurghi (2019)
- Training: Conduita diagnostică-curativă în trombozele venoase profunde (2017)
- Workshop: Basic Plastic and Reconstructive Surgery Skills (2016)

- Workshop: Thermal burn wound treatment and management (2016)
- Workshop: Basic Surgical Skills (2015)

Participări la conferințe

- Congresul Național de Chirurgie, România
- Săptămâna Medicală Balcanică, Chișinău
- Conferința Națională de Chirurgie, România
- Congresul Societății Europene de Chirurgia traumei și chirurgia de urgență, Slovenia
- Conferința Științifică Anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, Chișinău
- Conferința științifico-practică internațională „Chirurgia hepatobiliopancreatică, defectelor parietale abdominale, chirurgie laparoscopică avansată”, Chișinău
- Lecturi de Iarnă (2022)
- Congresul Național de Coloproctologie, Iași
- Conferința „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene” (2016)
- Congrese MedEspera VII-X, Chișinău

Participare la proiecte

- Tratatamentul cicatricilor hipertrofice și cheloide cu celule stem autologice la copii (2016-2017)
- The Acute Mesenteric Study (AMESY) study (2022-2023)
- CO-OLDER: Managementul cancerului colorectal complicat la vârstnici (2023-2024)

Competențe

- Microsoft Office (Word, PowerPoint)
- Aplicații Internet (Google Chrome)
- Capacitate de analiză și sinteză
- Caracter comunicabil, responsabilitate, creativitate, disciplină
- Aptitudini de prezentare în fața unei audiențe mari
- Bună cunoaștere a sistemului medical din Republica Moldova

Limbi străine

Română (nativă), Rusă (avansat), Franceză (mediu), Engleză (mediu)