

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL
PALADE” DIN TÎRGU MUREȘ**

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

Rezumat al tezei de doctorat:

**Aspecte morfologice, imunofenotipice și moleculare ale carcinoamelor gastrice și
colorectale**

Doctorand: **Banias Laura**

Conducător de doctorat : **Prof. Dr. Gurzu Simona**

Carcinoamele colorectale (CCR) și carcinoamele gastrice (CG) încă prezintă incidență în creștere și constituie o cauză importantă de deces prin cancer. Geneza și progresia lor sunt determinate de o combinație de factori genetici și de mediu care trebuie studiați pentru a determina noi strategii de prevenție, iar descoperirea și utilizarea de noi biomarkeri sensibili și specifici pot permite diagnosticul acestora în stadii incipiente, respectiv tratamentul individualizat.

Această lucrare include studii complexe care și-au propus identificarea diferențelor prognostice și a celor legate de profilul molecular al carcinoamelor gastrointestinale, din perspectiva evenimentelor moleculare din centrul tumorii versus front de invazie/muguri tumorali. Studiile au permis identificarea acelor markeri imunohistochimici (IHC) utili pentru a fi incluși în ghidurile de diagnostic și terapie transdisciplinară a carcinoamelor gastrointestinale.

În cazul CCR, am redefinit mugurii tumorali, recunoscuți ca factori prognostici, prin examinarea atentă a expresiei celulare a Maspinului, în centrul tumorii versus front de invazie. Pe baza rezultatelor obținute și a corelării acestora cu factorii clinicopatologici și rata de supraviețuire globală (OS), am încercat stabilirea unui protocol de cuantificare a mugurilor, ușor de utilizat în practica zilnică și cu importanță prognostică.

Pentru examinarea profilului molecular al CCR, ne-am concentrat asupra unui mecanism mai puțin înțeles al invazivității și metastazării tumorale, respectiv tranziția epitelialo-mezenchimală (EMT). Ipoteza de lucru a constat în posibila implicare a

Maspinului în EMT a celulelor tumorale. Am presupus, de asemenea, că EMT ar putea fi un parametru util pentru clasificarea moleculară a CCR, efectuată în scop prognostic, clasificare bazată pe reacții IHC. Corelările obținute au dus la subtipizarea moleculară a CCR în subtipurile epitelial, mezenchimal și hibrid, ușor identificabile în practica zilnică și cu posibilă importanță prognostică și/sau predictivă.

În cazul CG primare, am încercat cartografierea intra- și postoperatorie a nodulilor limfatici santinelă (SLN), cu ajutorul colorantului albastru de metilen, în scopul identificării metastazelor limfonodulare „aberrante”. Am urmărit mai ales importanța practică a metodei utilizate, respectiv standardizarea metodei de examinare multidisciplinară a SLN, de la prelevare intraoperatorie până la examinare histopatologică și identificarea micrometastazelor.

O provocare diagnostică, în practica clinică a anatomopatologului, o constituie identificarea tumorilor gastrice secundare. Heterogenitatea CG primare împiedică, de multe ori, identificarea unei tumori gastrice metastatice. De aceea, am efectuat un studiu de caz și o sinteză detaliată a literaturii, în vederea conturării caracteristicilor histologice și a imunoprofilului tumorii primare versus metastază gastrică. Un aspect particular a luat în considerare posibila implicare a EMT în procesul de metastazare gastrică.

Partea originală a acestei lucrări o reprezintă, din perspectiva CCR, utilizarea de anticorpi IHC specifici pentru identificarea unui subtip molecular intermediar, denumit hibrid, din prisma modificărilor observate numai la nivelul mugurilor tumorali (pierderea E-caderinei în muguri și/sau translocarea expresiei membranare a β -cateninei din centrul tumorii în expresie nucleară la nivelul mugurilor), cu un imunofenotip epitelial neschimbat în centrul tumorii. Identificarea acestui subtip, însă, arată că prezintă comportament similar subtipului epitelial iar agresivitatea tumorală este caracteristică, mai degrabă, subtipului mezenchimal.

Un alt aspect original al lucrării este reprezentat de metoda folosită pentru cartografierea SLN în cazurile de CG, prin completarea tehnicii de detecție in vivo cu cartografierea ex vivo, metodă care a dus la identificarea metastazelor doar în SLN în 26% din cazurile examinate. Deși stadiul tumorii a fost schimbat complet, prin identificarea metastazelor „aberrante” în doar două cazuri, identificarea a dus la o terapie oncologică adecvată. Studiul de caz, deși aparent nesemnificativ, trage un semnal de alarmă legat de capcanele diagnosticului histopatologic și obligă la o examinare histologică detaliată, corelată cu examinare clinică și imagistică adecvate.

Din punct de vedere clinic, în cadrul tezei a fost elaborat protocolul de cuantificare al mugurilor tumorali cu Maspin, utilizat deja în laboratorul nostru în diagnosticul zilnic.