

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Studiul aspectelor epidemiologice, histologice și imunohistochimice în cancerele cutanate non-melanocitare

Doctorand: **Iuliu Gabriel Cocuz**

Conducător de doctorat **Prof. univ. dr. habil. Ovidiu S. Cotoi**

Introducere: Cancerurile cutanate reprezintă cel mai frecvent tip de cancer în populația umană caucaziană. Ele sunt reprezentate de două mari categorii, în funcție de patogeneză: cancerurile cutanate melanocitare – MSC - Melanocytic skin cancers sau melanomul cutanat, respectiv cancerurile cutanate non-melanocitare (NMSC - Non-melanocytic skin cancers). Abordarea acestor tipuri particulare de cancer din cadrul prezentei lucrări reprezintă însăși structurarea pe cele două axe – medicină și cercetare – a unei ideologii multidimensionale în managementul, diagnosticul și tratamentul lor.

Obiective generale: Au fost definite 4 direcții de cercetare, cu obiective diferite, dar cu impact al cercetării și al rezultatelor asemănător. Astfel, pornind de la ideea unui studiu de actualitate, care să reflecte realitatea, respectiv să evidențieze perspectivele precum și tendințele de diagnostic și cercetare în cadrul cancerelor non-melanocitare cutanate, totodată aspecte ce au fost afectate de pandemia cu COVID-19 în decursul ultimilor 3 ani, prezenta teză de doctorat subliniază importanța cercetării continue în acest domeniu, indiferent de greutățile întâmpinate, rezultatul final fiind acela de a îmbunătăți calitatea vieții pacientului oncologic, prin prisma unui diagnostic histopatologic exact și corect.

Metodologie generală: În cadrul studiilor, temele alese au fost reprezentate de teme de actualitate cu rezultate provenite din diverse metode de cercetare. Studiile 1 și 3 sunt reprezentate de studii retrospective, descriptive, realizate pe baza datelor extrase din baza de date a SAP. Studiul 2 este realizat prin metoda de cercetare scientometrică, pe baza analizei datelor provenite din interogarea și extragerea informațiilor din baza de date Web of Science, urmând ca apoi, prin intermediul softurilor de cartografiere scientometrică să fie studiată interrelația dintre anumiți parametri analizați. Studiul 4 realizează o prezentare a principalelor tipuri de NMSC și a elementelor de diagnostic diferențial pentru acestea, prin analiza microscopică a caracterelor morfologice și histologice a patologiilor diagnosticate din SAP.

Studiul 1 a avut ca și obiectiv verificarea următoarelor 3 ipoteze de cercetare generale, prima având, la rândul său, două ipoteze specifice. Pentru verificarea veridicității ipotezelor de cercetare stabilite, s-a realizat un studiu retrospectiv, descriptiv, în perioada 2016-2020, care a presupus analiza datelor din buletinele histopatologice ale probelor de țesut obținute prin excizie chirurgicală sosite în Serviciul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean Mureș din cadrul clinicilor de Dermatologie, Chirurgie Plastică, Chirurgie sau Oftalmologie. Probele de țesut au provenit din spitalizări de zi, spitalizări continue sau ambulatorii de specialitate. În total au fost incluși în studiu 216 pacienți.

Concluzii Studiul 1: Studiul a confirmat ipotezele de cercetare care au fost stabilite și care au scos în evidență importanța tratării individuale a fiecărui pacient, printr-un diagnostic individualizat și personalizat, pornind de la parametrii precum vârsta înainte de diagnosticul histopatologic. Incidența subtipului chistic de BCC a fost semnificativ mai mare la pacienții peste 71 de ani. Din punct de vedere al mediului de proveniență, subtipurile BCC superficial multicentric și cheratotic sunt mai frecvente în mediul urban. Pacienții care au fost diagnosticați cu subtipul superficial multicentric de BCC tind să fie în vârstă, spre deosebire de pacienții ce au fost diagnosticați cu subtipul chistic de BCC. Relația dintre asocierile semnificativ statistice a subtipurilor de BCC diagnosticate și parametrii histopatologici au arătat că subtipul nodular de BCC este corelat pozitiv cu ulcerația, subtipul superficial multicentric de BCC este asociat cu infiltratul intra- și peritumoral. Subtipul superficial multicentric de BCC este negativ corelat cu ulcerația și este pozitiv asociat cu infiltratul inflamator peri- și intratumoral. Subtipul chistic de BCC este pozitiv corelat cu excizia în limite de siguranță chirurgicală. Subtipul infiltrativ de BCC este corelat pozitiv cu ulcerația iar subtipul cheratotic de BCC este pozitiv corelat cu infiltratul inflamator peritumoral.

Obiectivul **studiului 2** de cercetare a fost de a investiga noile tendințe în cercetarea referitoare la diagnosticul histopatologic și imunohistochimic în carcinomul scuamos cutanat, astfel încât să poată fi identificată și subliniată importanța cercetării, dar și necesitatea cercetării continue în cadrul acestui tip de

patologii. Pentru a atinge obiectivul stabilit, a fost realizat un studiu scientometric, bazat pe analizarea directă și indirectă a literaturii de specialitate prin intermediul bazei de date Web of Science (WoS). Baza de date WoS a fost interogată prin stabilirea termenilor cheie de interogare. Ca și termeni cheie de interogare au fost stabiliți: “*squamous cell carcinoma*”, “*skin*” și “*immunohistochemistry*”. Pentru a facilita interogarea WoS am folosit funcția specială Advanced Search, iar termenii cheie folosiți pentru lista noastră au fost selectați pentru toate domeniile, prin marcarea opțiunii “All fields”, respectiv utilizarea variabilei booleene “AND”. Schema de interogare a fost: “((*ALL=(Squamous cell carcinoma)*) AND *ALL=(skin)*) AND *ALL=(immunohistochemistry)*”. După interogarea inițială a bazei de date, au rezultat un număr total de 983 de articole, conform criteriilor stabilite. Criteriile de includere ale articolelor în studiu au fost bazate pe anii în care au fost publicate (2017-2022), political de acces (*Open Access*), domeniul de cercetare (*Oncologie, Patologie, Dermatologie și Biologie Moleculară*), precum și tipul de articol (*Original Research*). Un total de 76 de articole au fost incluse și analizate din punct de vedere al cuvintelor cheie utilizate. Datele obținute din WoS au fost transformate în fișiere numerice de date și au fost încărcate în VOS Viewer.

Concluzii Studiul 2: Interesul și tendințele în cercetarea carcinomului scuamos cutanat rămân ridicate, prin ținerea unor noi metode de diagnostic și tratament al acestor patologii. Metoda de cercetare scientometrică a evidențiat necesitatea unei abordări multidisciplinare pentru cea mai bună evoluție a pacientului. Cercetarea în domeniul carcinomului scuamos este una continuă, reușind astfel să sublinieze importanța dezvoltării de noi metode de diagnostic și tratament pentru aceste leziuni. Limitările studiului sunt reprezentate de faptul că doar baza de date Web of Science a fost interogată și analizată și au fost analizate doar articolele de tip *Open access*.

Obiectivul **studiului 3** a fost să se analizeze diferențele dintre diagnosticele histopatologice de dermatopatologie din Serviciul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean Mureș (SAP) cu un an înainte de pandemia COVID-19, respectiv în timpul pandemiei COVID-19 pentru a evidenția schimbările pe care pandemia COVID-19 le-a adus pentru diagnosticul acestor patologii. Pentru a atinge obiectivul stabilit, a fost realizat un studiu retrospectiv și descriptiv prin analiza datelor de diagnostic din cadrul SAP, între aprilie 2019 și februarie 2020 (înaintea pandemiei COVID-19) și între aprilie 2020 și februarie 2021 (în timpul pandemiei COVID-19).

Concluzii Studiul 3: În timpul pandemiei COVID-19, a fost observată o scădere a numărului de diagnostice histopatologice de dermatopatologie în SAP, atât pentru leziunile benigne, cât și pentru cele maligne, în special NMSC și melanom, comparativ cu aceeași perioadă cu un an înainte de pandemie.

Obiectivul **studiului 4** a fost prezentarea principalelor tipuri microscopice de cancere cutanate non-melanocitare și leziunile precursoare diagnosticate în cadrul SAP. A fost realizat un studiu morfologic descriptiv, iconografic, în care au fost selectate din cazuistica SAP cazuri reprezentative pentru patologia studiată. Imaginile microscopice provin de pe preparate în colorație Hematoxin-Eozină (HE) și imunohistochimie (IHC).

Concluzii Studiul 4: Pentru stabilirea diagnosticului histopatologic este necesar ca toți parametrii histopatologici ai formațiunilor tumorale să fie analizați, atât prin colorația Hematoxin-Eozină, cât și prin reacțiile imunohistochimice. Astfel, se poate formula un diagnostic histopatologic de certitudine, cu un direct impact în tratamentul adecvat pentru fiecare pacient. Diagnosticul diferențial al NMSC trebuie să fie făcut corect, bazat pe caracteristicile morfologice și profilul imunohistochimic al fiecărei leziuni în parte.

Concluzii generale: Pentru carcinomul bazocelular vârsta tânără și absența ulcerăției reprezintă factori predictivi pentru subtipul superficial multicentric, iar vârsta înaintată și ulcerăția reprezintă factori predictivi pentru subtipul nodular și adenoid-chistic. Scientometria și cartografierea cuvintelor cheie pentru carcinomul cu celule scuamoase a arătat o puternică valoare discriminativă pentru: cancer, piele, imunohistochimie și expresie genică. În timpul pandemiei COVID-19, a fost observată o scădere a numărului de diagnostice histopatologice în dermatopatologie, în special NMSC și melanom, scăzând la sub o treime, comparativ cu aceeași perioadă cu un an înainte de pandemie. Datorită măsurilor impuse în pandemia COVID-19 pacienții nu au avut acces la diagnostic și tratament adecvat, acest lucru a dus la dezvoltarea tumorilor în stadii avansate, atât pentru NMSC, cât și pentru melanom. Diagnosticul histopatologic și diferențial al NMSC trebuie făcut corect, prin folosirea colorațiilor Hematoxin-Eozină și speciale, dar și prin teste imunohistochimice sau de biologie moleculară. Pacientul cu NMSC trebuie să beneficieze de un diagnostic personalizat, bazat pe o echipă multidisciplinară și o abordare holistică.