

CUPRINS

Capitolul I

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ÎN CANCERUL COLORECTAL..... 11

I.1. Epidemiologia descriptivă.....	11
I.1.1. Incidența.....	11
I.1.2. Prevalența.....	12
I.1.3. Mortalitatea.....	12
I.1.4. Variațiile geografice.....	13
I.2. Epidemiologia analitică.....	13
I.2.1. Vârsta.....	13
I.2.2. Sexul.....	14
I.2.3. Istoricul familial.....	14
I.2.4. Stilul de viață.....	14
I.2.5. Excizia polipilor intestinali.....	14
I.2.6. Medicația antiinflamatorie non-steroidiană (AINS).....	15
I.2.7. Rolul acizilor biliari.....	15
I.2.8. Rolul stărilor predispozante.....	15
I.2.9. Factorii genetici.....	15

Capitolul II

PROGNOSTICUL CANCERULUI COLORECTAL..... 17

II.1. Factori de prognostic care țin de tumora primară.....	17
II.1.1. Localizarea anatomică a tumorii.....	17
II.1.2. Aspectul macroscopic al tumorii primare.....	19
II.1.3. Dimensiunea tumorii.....	19
II.1.4. Stadiul tumoral.....	20
II.1.5. Invazia organelor adiacente.....	22
II.1.6. Invazia seroasei peritoneale.....	22
II.1.7. Tumora reziduală - marginile de rezecție.....	23
II.2. Factori de prognostic histopatologici.....	24
II.2.1. Tipul histologic.....	24
II.2.2. Gradul de diferențiere al tumorii.....	26
II.2.3. Invadarea limfonodulilor regionali.....	27
II.2.4. Invazia perineurală.....	29
II.2.5. Invazia vaselor limfatice.....	29
II.2.6. Invazia vaselor sangvine (venoasă).....	29
II.2.7. Reacția imună peritumorală.....	30
II.3. Factori clinici cu importanță prognostică.....	31
II.3.1. Vârsta.....	31

II.3.2. Sexul.....	31
II.3.3. Simptomatologia.....	32
II.3.4. Durata simptomatologiei.....	33
II.3.5. Prezența complicațiilor.....	33

Capitolul III

STĂRI PRENEOPLAZICE

CARE PREDISUN LA CANCER COLORECTAL.....	34
III.1. Leziuni tisulare în stările precanceroase.....	34
III.2. Precancerile colorectale.....	35
III.2.1. Clasificarea stărilor preneoplazice.....	35
III.2.2. Stări preneoplazice dobândite.....	36
III.2.2.1. <i>Bolile inflamatorii intestinale</i>	36
III.2.2.2. <i>Adenoame colorectale sporadice</i>	40
III.2.3. Stări preneoplazice ereditare.....	44
III.2.3.1. <i>Sindroame ereditare</i> <i>ce asociază adenomatoza colonică</i>	44
III.2.3.2. <i>Sindroame ereditare</i> <i>ce asociază hamartomatoza colonică</i>	50
III.2.3.3. <i>Sindroame ereditare</i> <i>fără adenomatoză colonică</i>	54
III.2.3.4. <i>Cancerul colorectal discret ereditar</i>	60

Capitolul IV

ASPECTE GENETICE ÎN CANCERUL COLORECTAL.....

IV.1. Anomalii cromozomiale implicate în cancerogeneză.....	63
IV.1.1. Anomalii cromozomiale numerice.....	63
IV.1.2. Aberații cromozomiale structurale.....	64
IV.1.3. Alte modificări citogenetice întâlnite în celulele neoplazice.....	65
IV.2. Semnificația etiopatogenetică a aberațiilor cromozomiale din cancere.....	65
IV.2.1. Conceptul de instabilitate cromozomială.....	66
IV.2.2. Instabilitate cromozomială prin scurtarea telomerelor.....	67
IV.2.3. Situsurile fragile – biomarkeri ai predispoziției genetice la cancer.....	68
IV.2.4. Diviziunile celulare multipolare și centrozomii supranumerari.....	69
IV.3. Aneuploidia și carcinogeneză.....	69
IV.3.1. Mecanisme de dezvoltare a aneuploidiei.....	69
IV.3.2. Relația aneuploidie-carcinogeneză.....	71

IV.4. Importanța clinică a citogeneticii tumorilor solide.....	73
IV.5. Modificări citogenetice în cancerul colorectal.....	74
IV.5.1. Instabilitatea cromozomială - biomarker al predispoziției genetice la cancere colorectale (CCR).....	75
IV.5.2. Aneuploidia în cancerule colorectale (CCR).....	76
IV.5.3. Scurtarea telomerelor, instabilitatea microsateliților (MIN) și instabilitatea cromozomială (CIN).....	77
IV.6. Modificări genice în CCR.....	79
IV.6.1. Anomalii ale oncogenelor în CCR.....	80
IV.6.2. Anomalii ale genelor supresoare ale creșterii tumorale în CCR.....	83
IV.6.3. Genele MMR (Mismatch Repair Genes) și instabilitatea microsateliților (MIN).....	87
IV.6.4. Alte gene implicate în CCR.....	89
IV.6.5. Predispoziția genetică cu penetranță scăzută cu rol în dezvoltarea unui CCR.....	91

Capitolul V

METODE DE DIAGNOSTICARE

A CANCERULUI COLORECTAL.....	92
V.1. Explorările destinate diagnosticului tumorii primitive.....	92
V.2. Explorările destinate stadializării CCR.....	97
V.3. Alte teste.....	99
V.4. Testarea citogenetică și screening-ul familial în cancerule colorectale.....	101
V.4.1. Testarea citogenetică.....	101
V.4.1.1. <i>Metode de depistare a anomaliilor cromozomiale</i>	102
V.4.2. Sfatul genetic în cancerule colorectale.....	108

Capitolul VI

METODOLOGIA CERCETĂRII.....

VI.1 Obiective.....	111
VI.2. Ipoteze de cercetare.....	113
VI.3. Material și metode.....	113
VI.3.1. Material.....	113
VI.3.1.1. <i>Studiul epidemiologic</i>	113
VI.3.1.2. <i>Studiul citogenetic</i>	117
VI.3.2. Metode și tehnici de studiu.....	125
VI.3.2.1. <i>Metoda statistică</i>	126
VI.3.2.2. <i>Metoda clinică</i>	126

VI.3.2.3. <i>Investigații imagistice și paraclinice</i>	126
VI.3.2.4. <i>Tehnici genetice</i>	127
VI.4. Modalități de prelucrare a informațiilor obținute.....	139
Capitolul VII	
ANALIZA ȘI INTERPRETARE REZULTATELOR	140
VII.1. Rezultatele studiului epidemiologic.....	140
VII.1.1. Aspecte demografice privind cancerul colorectal în perioada 01.01.2000 - 31.12.2006, la nivelul județului Constanța.....	140
VII.1.2. Cazurile cu cancer colorectal înregistrate în Clinica Medicală I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța în perioada 01.01.2003 - 31.12.2006.....	149
VII.2. Rezultatele studiului citogenetic.....	161
VII.2.1. Determinarea gradului de aneuploidie - Flow-citometrie.....	162
VII.2.2. Determinarea anomaliilor cromozomiale prin studiul cariotipului efectuat din culturi de celule tumorale colorectale.....	172
Capitolul VIII	
DISCUȚII	189
VIII.1. Aspecte epidemiologice ale CCR în județul Constanța, în perioada 01.01.2000-31.12.2006.....	190
VIII.2. Factorii de risc implicați în patogeniza cancerului colorectal.....	191
VIII.2.1. Factori clinici cu importanță prognostică.....	191
VIII.2.2. Factori de prognostic care țin de tumora primară.....	193
VIII.2.3. Factori de prognostic histopatologici.....	195
VIII.3. Modificări citogenetice prezente în adenomatoza colorectală care predispun la cancerogeneză.....	196
VIII.3.1. Determinarea gradului de aneuploidie prin Flow-citometrie.....	196
VIII.3.2. Determinarea anomaliilor cromozomiale prin studiul cariotipului efectuat din celule tumorale.....	198
VIII.4. Rolul investigațiilor citogenetice în depistarea precoce a cancerului colorectal.....	200
CONCLUZII	204
PROPUNERI	207
BIBLIOGRAFIE	213