

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

Rezumatul tezei 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)

han Foung

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).

Componența 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)

han Foung

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

1. INTRODUCERE	4
2. METODOLOGIA CERCETĂRII.....	7
3. CORELAȚII CLINICO-ENDOSCOPICE ALE NEOFORMAȚIUNILOR COLONICE	9
3.1. Caracteristica socio-demografică a pacienților cu neoplații colonice.....	9
3.2. Profilul clinic al pacienților cu neoplații primare colorectale.....	10
3.3. Studiul morfologic și histopatologic al leziunilor maligne și premaligne colorectale	12
4. ATITUDINEA CURATIVĂ DIFERENȚIATĂ ÎN NEOFORMAȚIUNILE COLONICE	16
4.1. Principiile și caracteristica metodelor de tratament.....	16
4.2. Conduita diferențiată în neoplațiile colonice în funcție de stadializare.....	17
4.3. Rezultatele efectuării polipectomiilor cu ansa <i>la rece</i> și <i>la cald</i>	18
4.4. Supravegherea (<i>follow-up</i>) pacienților postpolipectomie endoscopică sau chirurgicală pentru pacienții cu polipi multipli.....	19
4.5. Algoritm de conduită pentru leziunile premaligne colonice și polipectomiile repetate	19
5. EVALUAREA MARCHERILOR GENOMICI ÎN EVOLUȚIA NEOPLAZIILOR COLORECTALE: STUDIUL PILOT	20
5.1. Epidemiologia genetică a neoplațiilor primare colonice.....	20
5.2. Selectarea și analiza comparativă a markerilor de expresie genetică obținuți pentru reproducerea rezultatelor raportate în literatura de specialitate.....	20
5.3. Analiza expresiei diferențiate a genelor în funcție de stadiul tumoral.....	21
CONCLUZII GENERALE.....	23
RECOMANDĂRI PRACTICE	24
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	25
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	27
ADNOTARE.....	32
ADNOTATION.....	33

1. 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. Termenii de „neoformațiuni primare” și „neoplazie incipientă” a colonului au fost formulați în 1983, de către Societatea Japoneză pentru studierea cancerului colorectal (CCR), ca fiind tumoră a colonului, care se limitează la nivelul mucoasei și submucoasei, fără invazie ganglionară sau metastaze locale și la distanță [1, 2].

Conform rapoartelor elaborate de Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului, CCR se situează pe a patra poziție în ceea ce privește incidența globală, fiind depășit doar de neoplaziile pulmonare, prostatice și mamare. În ceea ce privește mortalitatea, această patologie ocupă locul al treilea, după cancerul pulmonar și cel mamar. În pofida progreselor importante realizate în domeniul depistării precoce, al cercetării mecanismelor de carcinogeneză și al înțelegerii evoluției naturale a bolii, prevalența rămâne semnificativă, afectând între 8% și 33% dintre pacienți [2, 3]. 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 [3]. 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% [4]. CCR se dezvoltă prin transformarea malignă, necontrolată, a celulelor epiteliului mucoasei care căptușește suprafața internă a colonului și rectului. În cele mai multe cazuri, carcinoamele colorectale derivă din adenoame preexistente. Evoluția acestora urmează modelul cunoscut sub denumirea de „*secvență adenom–carcinom*”, ce presupune conversia treptată a formațiunilor adenomatoase în carcinom invaziv, proces determinat de acumularea succesivă a alterărilor genetice. Acestea includ atât activarea oncogenelor, cât și inactivarea genelor supresoare tumorale, mecanisme care în final conduc la pierderea controlului proliferativ al celulelor [5,6,7]. 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 [8, 9]. 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 [10]. 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 [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% [4]. 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 [12]. 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% [13]. 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 [14]. Însă, rămâne discutabil rolul exciziilor locale în adenocarcinomul colonic, din cauza lipsei limfadenectomiei adecvate, ceea ce conduce la un risc înalt de recidive [15].

În pofida prezenței unui arsenal modern de diagnostic și implementarea programelor de screening a CCR, tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoformațiunile 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 neoformațiunile colonului.

Obiectivele studiului:

1. Analiza corelațională a manifestărilor clinico-paraclinice a neoformațiunilor colonice predictoare ale procesului malign.
2. Studiarea aspectelor morfologice și histologice ale neoformațiunilor primare ale colonului.
3. Argumentarea și corelarea tipurilor de intervenții chirurgicale în funcție de datele clinico-morfopatologice la pacienții cu neoformațiuni 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 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, topografia exactă a leziunilor și caracteristicile histopatologice ale specimenelor. Aceste rezultate au permis conturarea unor scheme obiective pentru optimizarea conduitei diagnostico-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. Pentru cuantificarea directă a asocierii dintre un factor de expunere și apariția unui rezultat clinic a fost calculat raportul șanselor (*odds ratio*, OR). Această măsură de asociere exprimă raportul dintre șansele apariției unui eveniment într-un grup expus comparativ cu un grup neexpus, fiind utilizată cu precădere în studiile observaționale. În contextul patologiei colorectale, determinarea OR pentru variabile precum durerea abdominală, tulburările de tranzit intestinal sau prezența polipilor multipli permite evaluarea forței asocierii dintre aceste manifestări clinice și existența leziunilor premaligne sau neoplazice, evidențiind rolul lor potențial de markeri clinici predictivi. 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 suplimentat 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); Congresele Naționale de Chirurgie din România (edițiile 29-32, Sinaia, 2018; 2020; 2022; 2024); Congresele 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 și 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, brevete de invenție – 2, au fost obținute o medalie de aur și 2 medalii de argint la expoziții de invenție.

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.

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

2. METODOLOGIA CERCETĂRII

Cercetarea în cauză prezintă un studiu complex bazat pe analiza rezultatelor tratamentului pacienților 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 USMF „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.

Cercetarea respectivă a fost structurată în două studii, bazată pe analiza rezultatelor depistării și tratamentului diferențiat în 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%, 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. 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):

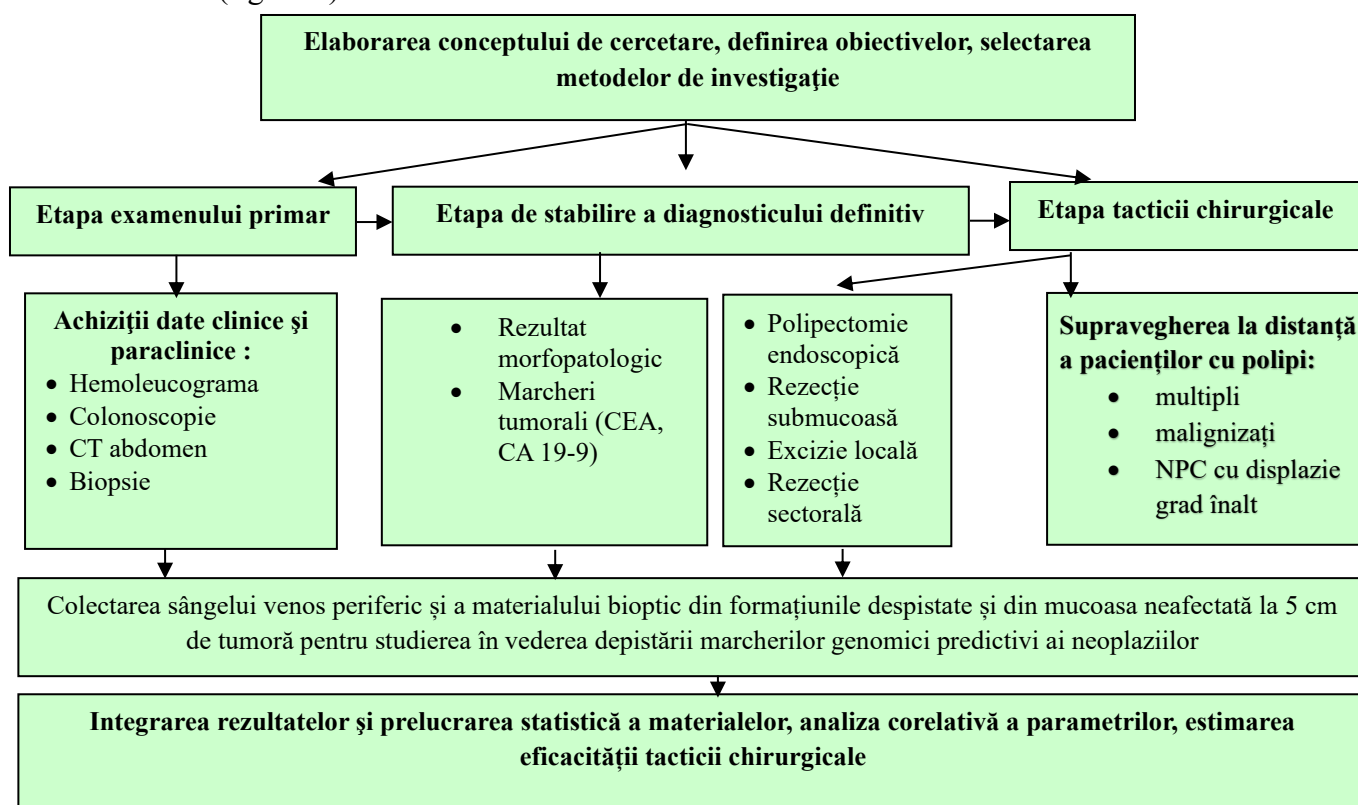


Figura 1. Design-ul cercetării pacienților din studiul observațional, descriptiv, transversal, selectiv

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.

Metoda de colectare și prelucrare a probelor pentru studiul molecular a markerilor genomici. În corespundere cu scopul studiului de a investiga markerii 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) biotatate din leziunea malignă și țesut 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.

Metoda de secvențiere a ARN-ului. Secvențierea setului inițial de probe a fost efectuată prin metoda directă RNAseq (DRS) (Ozsolak et al., 2009). Această metodă permite secvențierea moleculelor de ARN în starea lor nativă, 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.

Metode de analiză statistică. 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](https://www.python.org/), versiunea 3.10), utilizând pachetele *NumPy*, *SciPy* și *Matplotlib*. Codul sursă utilizat poate fi prezentat la solicitare. Pentru variabilele categoriale (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 categoriale 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 tabelelor 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 1).

Tabelul 1. 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. În ceea ce privește repartizarea 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. 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. 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.

3.2. Profilul clinic al pacienților cu neoformațiuni primare colorectale

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 afecțiunilor colonice a fost statistic semnificativă ($\chi^2=36.9$, p<0.0001). Este probabil ca neoplasmele colonice să fie mai frecvent asociate cu manifestări clinice acute. Caracteristica simptomatologiei în lotul de pacienți ținând cont de tipul neoformațiunilor colonice este prezentată în figura 2.

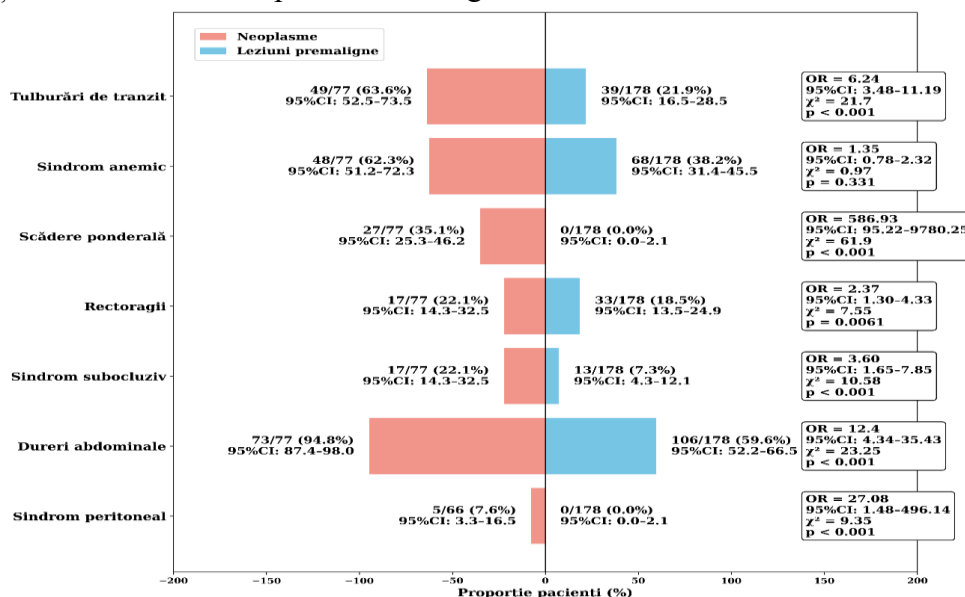


Figura 2. Repartizarea subiecților în funcție de simptomatologie la spitalizare, abs(%)

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, $p=0.3307$). 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 3).

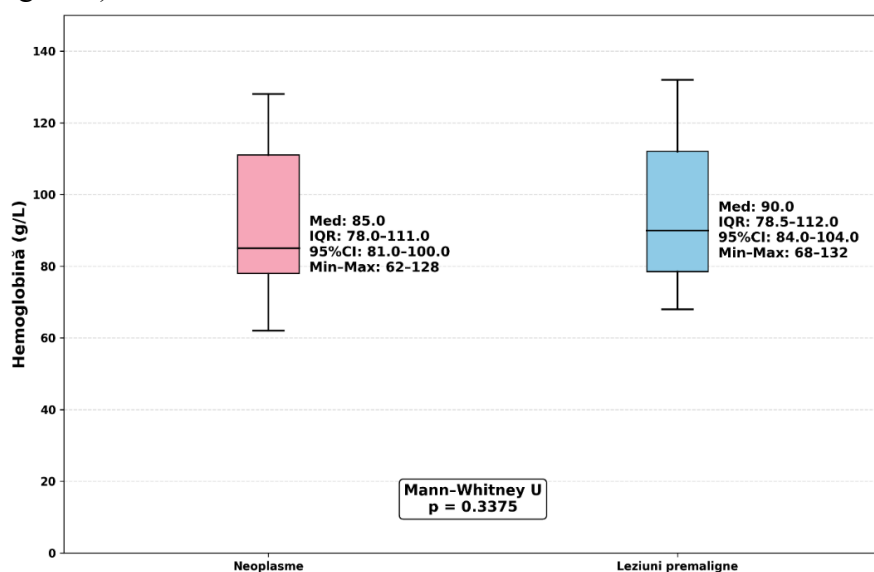


Figura 3. Evaluarea comparativă a nivelului de Hb la bolnavii din loturile cercetate

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. Manifestările clinice asociate patologiei colorectale, incluzând simptome digestive și semne generale, sunt prezentate în tabelul 2. 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 (premaligă 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.

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.

Tabelul 2. 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)

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.

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 precursorare malignității. Localizarea neoformațiunilor colonice este reprezentată în tabelul 3.

Tabelul 3. 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 3) 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. 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 ulcerare 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). În cadrul studiului realizat 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 4 este prezentată tipologia histologică a neoplaziilor colonice.

Tabelul 4. 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 4 arată că tipologia histologică a neoplasmelor colorectale este dominată de adenocarcinomul convențional (87.1%). 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. 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. 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. Evaluarea comparativă a dimensiunilor polipilor în raport cu numărul și tipul acestora este reprezentată în figura 4. Compararea celor două grupuri prin testul Mann–Whitney U a evidențiat o diferență statistic semnificativă între dimensiunile polipilor solitari și multipli (p=2.8×10⁻⁵), 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.

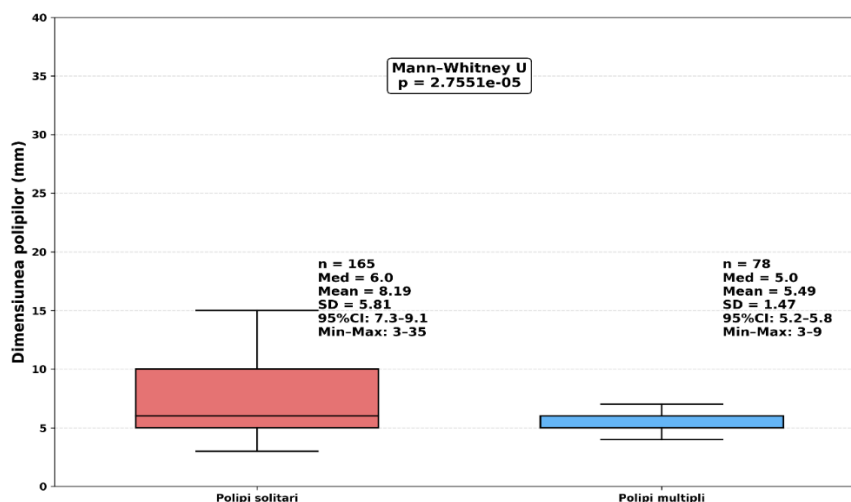


Figura 4. Evaluarea comparativă a dimensiunilor polipilor în raport cu numărul și tipul acestora în lotul de studiu

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 5). Polipii cei mai mari (10.2 ± 0.5 mm) s-au situat la nivelul hemicolonului stâng.

Tabelul 5. 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

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 statistic ($p=0.39$, $p=0.058$, $p=0.76$) deși la nivelul colonului descendent s-a observat o tendință de asociere (OR=2.9, $p=0.058$). 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 hiperplazici – 12(6.75%, 95%CI: 3.5-11.9) și cei tubulo-viloși – 4(2.25%, 95%CI: 0.6-5.6).

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 regroupării 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)(figura 5).

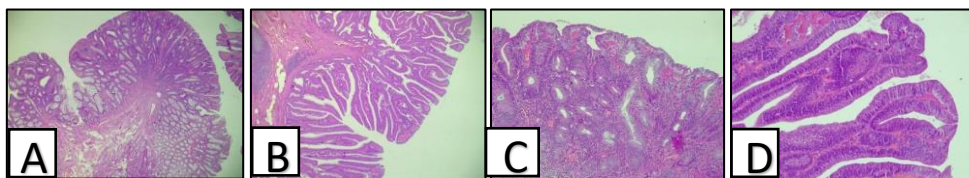


Figura 5. Subtipuri morfologice ale adenoamelor convenționale conform clasificării OMS (2019):

A – adenom tubular cu displazie epitelială moderată (colorație HE, $\times 100$; $\times 200$); B – adenom vilos cu displazie epitelială moderată (colorație HE, $\times 200$); C – adenom tubular cu displazie epitelială înaltă (colorație HE, $\times 200$); D – adenom tubulo-vilos cu displazie epitelială înaltă (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 asociere 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 (figura 6).

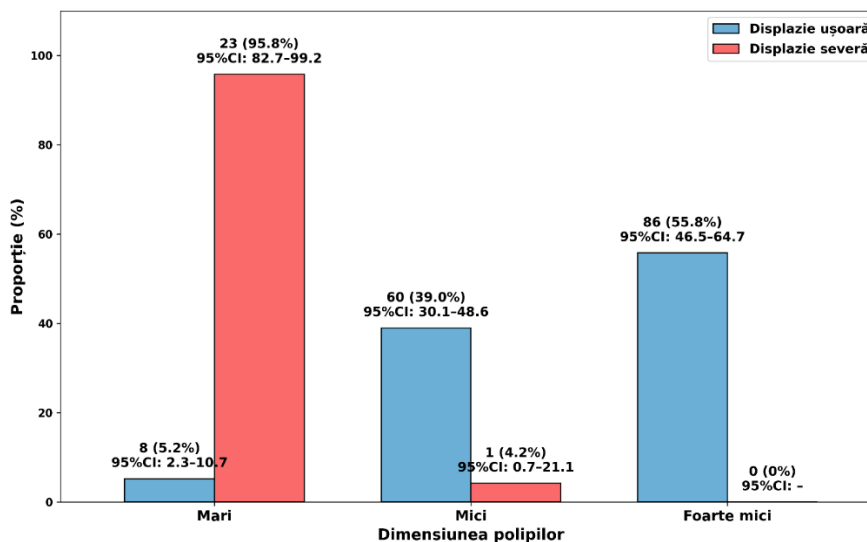


Figura 6. Distribuția polipilor în raport de dimensiunea și gradul de displazie, abs(%)

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 6).

Tabelul 6. 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					

Evaluarea 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. 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).

4. ATITUDINEA CURATIVĂ DIFERENȚIATĂ ÎN NEOFORMAȚIUNILE COLONICE

4.1. Principiile și caracteristica metodelor de tratament

Prevenirea progresiei leziunilor premaligne către cancer colorectal presupune aplicarea unor metode terapeutice variate, orientate spre excizia sau distrugerea formațiunilor polipoide. În cadrul acestui studiu, selecția tehnicii de tratament a fost realizată individualizat pentru fiecare pacient. Evoluția metodelor de polipectomie a mers în paralel cu avansul tehnologic al imagisticii endoscopice și diversificarea instrumentarului utilizat. Printre criteriile esențiale care au stat la baza deciziei terapeutice s-au numărat localizarea și dimensiunea polipilor cu potențial neoplazic, precum și posibilitatea de delimitare endoscopică a marginilor leziunii. 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 7.

Tabelul 7. 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 Chiricuță	-	-	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)

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. Se remarcă faptul 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*. În alte situații clinice, 28(11.5%) polipi mici și 24(13.5%) dintre cei mari au fost înlăturați cu *ansa la cald* pentru profilaxia sângerării imediate sau tardive postpolipectomie, urmată de recuperarea *în bloc* a

polipului excizat, cu scopul evaluării marginilor de rezecție. Intervențiile chirurgicale deschise s-au practicat în cazurile când malignizarea polipilor era evidentă sau a fost confirmată histopatologic.

4.2. Conduita diferențiată în neoplaziile 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 musculareii 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 [20]. 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. 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.

În **stadiul II** al CCR, lotul în studiu reprezentând 12 pacienți (15.6%), 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 *în bloc*. În stadiul II al CCR, abordarea terapeutică principală a constat în rezecția chirurgicală a segmentului colonic afectat, asociată cu excizia ganglionilor limfatici regionali [22, 23]. Principala trăsătură a CCR în **stadiul III** (n=23 bolnavi, 29.9%) 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 [24]. Acești pacienți au fost operați pentru complicații, ca ulterior să fie tratați și monitorizați la Institutul Oncologic. Abordarea terapeutică standard pentru CCR în stadiul III a implică 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 [22, 25]. 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 7.

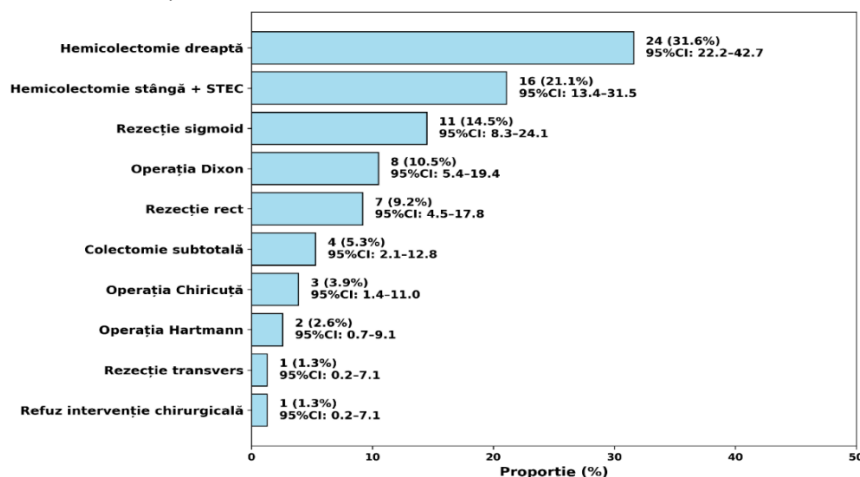


Figura 7. Distribuția pacienților cu neoplasme incluși în studiu în funcție de amploarea intervenției chirurgicale

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. 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.

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 ($t=6.39$, $df \approx 79$, $p<0.0001$). 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), hemoragia s-a întâlnit în 2 cazuri (3.9%, 95%CI: 1.0-12.9), iar 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. Testul χ^2 cu simulare Monte Carlo a demonstrat o asociere semnificativă statistic între tehnica chirurgicală și distribuția apariției complicațiilor ($\chi^2=23.2$, $df=1$, $p<0.001$).

4.4. Supravegherea (*follow-up*) pacienților 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. Pacienții diagnosticați cu neoplasme colonice confirmate nu au fost integrați în cohorta de urmărire pe termen lung, aceștia fiind incluși în circuitele oncologice specializate și monitorizați continuu de către medicii oncologi, în cadrul comisiilor multidisciplinare (*tumor board*). 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. 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. 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. 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, iar 5(15.6%, 95%CI: 6.0-34.1) pacienți vârstnici nu s-au prezentat la examenul colonoscopic de *follow-up*.

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

Rezultatele studiului doctoral au demonstrat o corelație semnificativă între dimensiunea polipilor și prezența displaziei de grad înalt. Pe baza acestui fapt au fost definite criterii esențiale pentru elaborarea algoritmului de polipectomie, având ca criterii localizarea, dimensiunea, forma și tipul histologic al polipilor. 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. Ordinea și prioritatea exciziei au fost stabilite după cum urmează: (1) localizarea – excizia polipilor se realizează de la stânga spre dreapta colonului, începând cu rectul; (2) dimensiunea – intervenția se efectuează progresiv, de la polipii de dimensiuni mai mari la cei mai mici; (3) forma – în cazul polipilor de dimensiuni similare, se acordă prioritate exciziei formațiunilor sesile, urmate de cele pediculate; (4) tipul histologic – atunci când există rezultate

histopatologice anterioare, polipii vilozii sunt excizați cu prioritate, urmați de celelalte tipuri histologice. Algoritmul pentru polipectomiile seriate în cazul pacienților cu polipi multipli este reprezentat în figura 8. 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) [26].

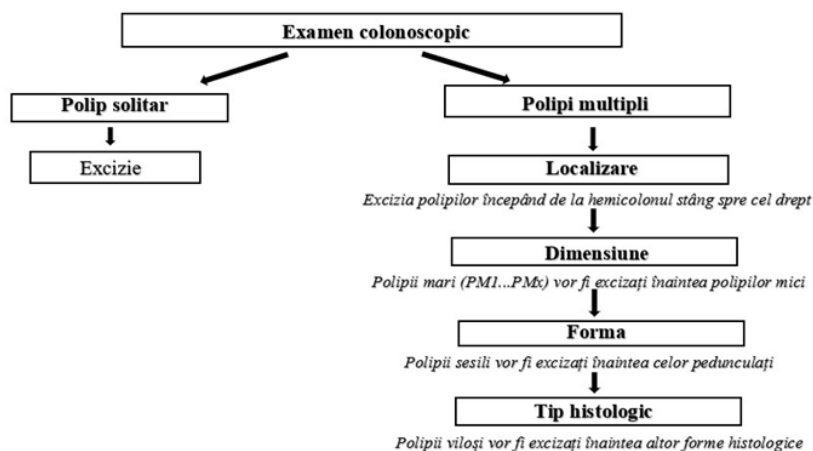


Figura 8. Algoritmul curativ pentru polipectomiile seriate în neoplasmiile colonice multiple

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

5.1. Epidemiologia genetică a neoplasmiilor primare colonice

În cercetarea de față s-a încercat identificarea unor marcheri genomici asociați cu susceptibilitatea la neoplaziile colonice, utilizând un studiu de asociere pe întreg genomul și evaluarea marcherilor genomici identificați. Cohorta de studiu constă din 176(69.1%) subiecți, majoritatea fiind pacienți spitalizați, după cum urmează: 89(53.6%, 95%CI: 43.2-57.9) – polipi, 77(46.4%, 95%CI: 36.6-51.1) – neoplasme și 10 cazuri de control, constituind lotul pacienților non-oncologici. 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 sănătoasă). Această limitare metodologică impune încadrarea cercetării în categoria studiilor pilot, cu toate constrângerile aferente. Utilizând programul statistic R Studio, pentru fiecare pacient inclus în cohorta de studiu au fost generați, prin procedee de imputare, un total de 63242 de marcheri. Verificarea calității datelor obținute a presupus excluderea marcherilor cu frecvența alelei minore sub 1% și cu o rată de determinare mai mică de 0.95. În urma filtrării, doar 7000 de marcheri au întrunit criteriile de selecție. Ulterior, s-a efectuat un test de asociere între marcherii imputați (n=63242) și fenotipul reprezentat de biopsia pozitivă pentru CCR. Pentru analiza transcriptomică a fost utilizat limbajul R în cadrul mediului integrat de dezvoltare R Studio, care a oferit un cadru modular și reproductibil pentru organizarea întregului flux de lucru bioinformatic. Întregul set de analize a fost structurat într-un fișier central, utilizat pentru gestionarea scripturilor și a rezultatelor grafice.

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

Pentru a valida prezența marcherilor identificați prin biopsie la pacienții incluși în acest studiu, a fost realizată o analiză comparativă utilizând catalogul NHGRI (*National Human Genome Research Institute Home*) al studiilor de asociere la nivel de genom publicate [27, 28], concomitent cu o revizuire sistematică a literaturii de specialitate referitoare la variantele genetice asociate CCR. În urma excluderii dublărilor, au fost evidențiați 20 de marcheri distincți, dintre care 10 nu au furnizat informații privind

alela testată și nu s-au încadrat în intervalul de încredere de 95%. Dintre restul 10 markeri comuni depistați și menționați în literatura de specialitate ca fiind predictorii ai cancerului colorectal, am identificat 6 markeri din probele prelevate de la pacienții din studiul de față (tabelul 8).

Tabelul 8. Marcherii 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

Rezultatele au evidențiat implicarea acestor gene în procese esențiale, precum proliferarea celulară, reglarea apoptozei și mecanismele inflamatorii asociate tumorigenezei. 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 **ZNFX1** nu sunt markeri specifici pentru CCR conform datelor disponibile, alte proteine cu braț de zinc pot avea roluri oncogene sau de supresie tumorală în această boală. Totuși, în contextul analizei bioinformatică realizate în cadrul studiului pilot, aceste gene trebuie considerate drept rezultate preliminare, care necesită validare suplimentară.

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

În prezentul studiu a fost efectuată o analiză transcriptomică pe 84 de probe biologice de sânge periferic, recoltate de la pacienți cu neoformațiuni colonice (polipi și neoplazii), utilizând tehnologia RNA-seq și pachete bioinformatică din cadrul ecosistemului *R/Bioconductor*. Scopul principal a constat în identificarea genelor cu expresie diferențială pe parcursul diverselor stadii de progresie tumorală (I–IV), în comparație cu stadiul de referință non-malign (stadiul 0). Bazându-ne pe analiza transcriptomică RNA-seq, pe 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 9).

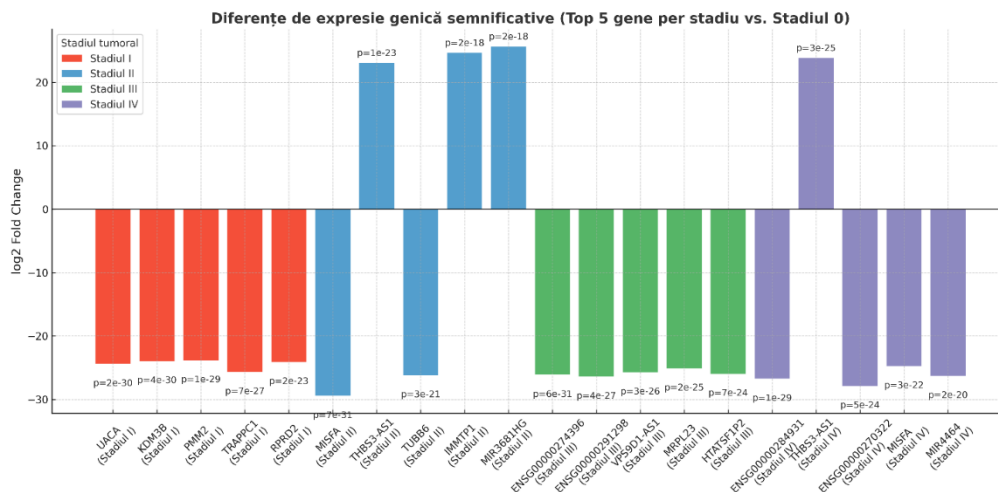


Figura 9. Diagrama comparativă a celor mai semnificative 5 gene diferențial exprimate pentru stadiile CCR

Graficul prezintă variațiile de expresie genică exprimate prin $\log_2$ Fold Change (axa verticală), pentru un total de 20 de gene (5 per stadiu), în comparație cu stadiul 0: valorile pozitive indică supraexprimare a genei respective în stadiul respectiv față de stadiul 0. Valorile negative reflectă o subexprimare semnificativă. 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 10-11). 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.

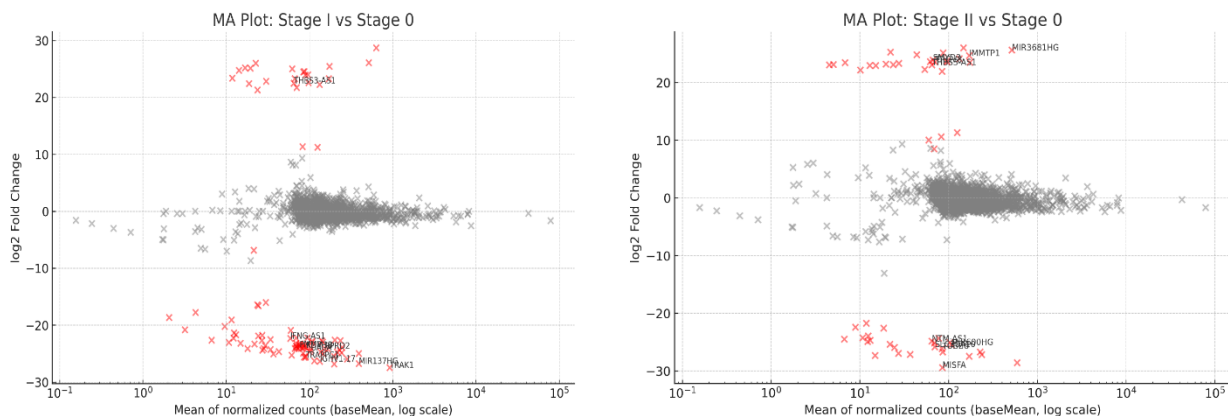


Figura 10. Diagrama *Mean-Average* al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stagiul I și II de neoplazie vs stagiul 0

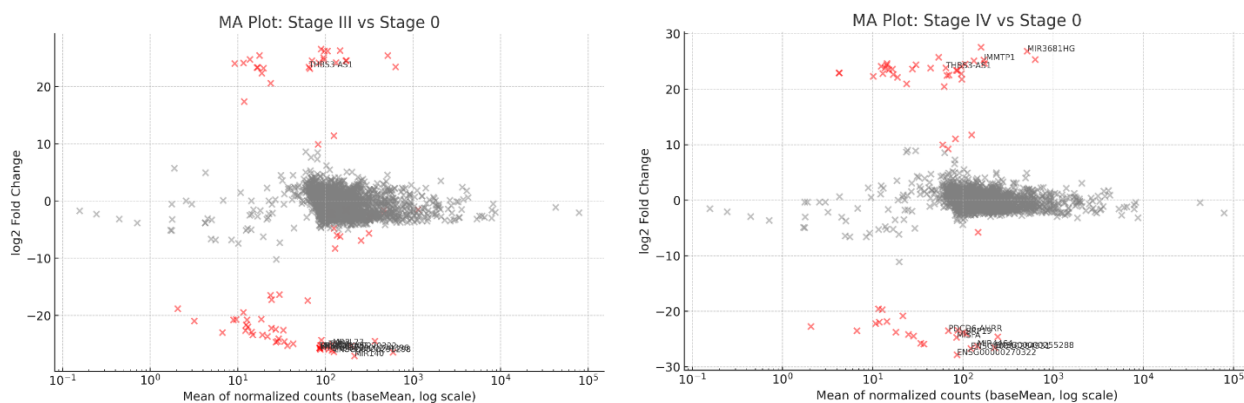


Figura 11. Diagrama *Mean-Average* al genelor diferențial exprimate la pacienții cu stagiul III și IV de neoplazie vs stagiul 0

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 ($P\text{-adj}<0.05$) 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 exclusiv în fazele active ale ciclului celular, fiind absentă în celulele aflate în repaus (G0). Aceasta este utilizată pe scară largă drept marker de proliferare celulară, având un rol important în diagnosticul și prognosticul CCR. **IMMTP1** reprezintă o genă slab caracterizată în literatura de specialitate, descrisă ca transcript exprimat în celulele T imature, fără date concludente privind implicarea sa directă în carcinogeneza colorectală. Deși nu este validată ca marker specific pentru CCR, expresia diferențiată observată în analiza transcriptomică ar putea sugera un rol indirect în reglarea imunologică a microambientului tumoral. **JRK** este un omolog al unei gene asociate epilepsiei (în special formelor mioclonice juvenile), dar a fost recent implicat și în controlul transcripției și menținerea stabilității genomice, cu posibile funcții în reglarea expresiei genelor legate de ciclul celular. **KRTAP19-4**, genă ce aparține familiei proteinelor asociate keratinei și implicată structural în constituția firului de păr, nu dispune de dovezi în literatura medicală care să o coreleze direct cu CCR. În schimb, **MIR302CHG** funcționează ca un ARN lung non-codant, găzduind clusterul microARN-302, implicat în reglarea pluripotenței și a ciclului celular prin inhibarea expresiei genei CDK2 și a altor factori de proliferare. Acest transcript a fost asociat cu procese de regenerare și reprogramare celulară și, conform unor studii, cu modularea microambientului tumoral. În CCR, rolul său este încă în curs de elucidare, însă identificarea în analiza DESeq2 sugerează existența unor posibile mecanisme de dereglare epigenetică [29].

CONCLUZII GENERALE

1. Analiza corelațională a manifestărilor clinico-paraclinice asociate neoformațiunilor 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 neoformațiunilor 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 neoformațiunile 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 SELECTIVĂ

1. 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.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC marks Colorectal Cancer Awareness Month 2025. Lyon: IARC; 2025. Disponibil la: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-marks-colorectal-cancer-awareness-month-2025/>.
3. Belev N, Mîndruță-Stratan R, Ștepa S, Rusu P. Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind screening-ul cancerului colorectal. 2017:4-5. Disponibil la: <http://old.ms.gov.md/files/screening>.
4. 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.
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. Ursu A. Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature. J Surg. 2020;16(1):23-29.
 7. 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.
 8. Ursu A, Rojnovanu Gh. Early colorectal cancer – modern diagnostic and curative aspects. J Surg. 2023;19(4):293-299.
 9. Para Cristina (Ghib). Metode terapeutice urologice în cancerle genitale feminine avansate [teză de doctorat]. Arad (România): Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”; 2016.
 10. Sabău Laura. Leziuni neoplazice sincrone în cancerle colorectale [teză de doctorat]. București (România): Universitatea de Medicină și Farmacie; 2017.
 11. Iovănescu D. Neoplazii colonice avansate depistate prin imunotest fecal [teză de doctorat]. Arad (România): Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”; 2017.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Spinei L, Lozan O, Badan V. Biostatistica. Chișinău; 2009. 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.
 17. Racovița I. Dietary fibers: effects on human health. In: MedEspera: 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors: Abstract Book. Chișinău: S.n.; 2018. p. 266–267.
 18. Biris Laura. Influența factorilor nutriționali și a stilului de viață în cancerul colorectal: teză de doctorat. Cluj-Napoca, România; 2018.
 19. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer. Continuous Update Project Expert Report 2017. Available from: <https://www.wcrf.org/colorectal-cancer-2017>.
 20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. Version 1. 2024. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
 21. Amin M, Greene F, Edge S, Compton C, Gershenwald J, Brookland R, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67:93–99. doi:10.3322/caac.21388.
 22. Hosu Miana. Optimizarea tratamentului în cancerul de colon: teză de doctorat. Cluj-Napoca, România; 2019.
 23. Weiser M. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25(6):1454–1455. doi:10.1245/s10434-018-6462-1.
 24. 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.
 25. Pop M, Bartoș D, Bartoș A, Stoian R, Opincariu I, Iancu C. Complete mesocolic excision and central vascular ligation in colon cancer surgery. Anatomy principles and surgical technique. Rev Anat. 2017;16(2):108–112.
 26. Septimiu C. Rolul polipectomiilor în prevenirea apariției cancerului de colon [teză de doctorat]. București, România: Universitatea din București; 2018.
 27. Matei A. Epidemiologia genetică a cancerului pulmonar și colorectal: teză de doctorat. București, România: 2024.

28. 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.
29. 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.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE a dlui **Alexandr Ursu**, realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema „**Tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoplaziile primare ale colonului**”, programul de doctorat 321.13. Chirurgie, conducător de doctorat Gheorghe Rojnovanu, dr.hab.șt.med., prof.univ.

• **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, Rojnovanu 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, Rojnovanu 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 de categoria B**

4. Ursu A, Dolghii A, Cozma M, Melnic E, Rojnovanu Gh. Morphological and histopathological characteristics of primary colon neoplasms. *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., Gurghiuș R. Marcherii predictorii ai cancerului colorectal. *Revista literaturii. În: Arta Medica.* 2023, vol. 87, nr. 2, pp. 49-56. ISSN 1810-1852.

• **Rezumat/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

6. 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.
7. 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.
8. Ursu A, Șcerbatiuc-Condur C, Rojnovanu 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.
9. Gurghiuș R, Ursu A, Șcerbatiuc-Condur C, Gagauz I, Gafton V, Rojnovanu Gh. Tactica chirurgicală diferențiată în cancerul colorectal complicat. *Chirurgia. București, România.* 2018;S1(113): -63. ISSN 1221-9118. 62
10. Ursu A. Rolul markerilor genomici predictorii 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.
11. 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. În: *Arta Medica. Rezumate.* Chișinău, Republica Moldova, 2019;3(72):177. ISSN 1810-1852.

12. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghîș 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.
13. **Ursu A**, Gurghîș 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.
14. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghîș 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.
15. **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.
16. **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.
17. **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.
18. **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.
19. Gurghîș 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.
20. **Ursu A**, Gurghîș R, Rojnoveanu Gh. Synchronous colorectal cancers – diagnosis and treatment. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2022;3(1(29)):310. ISSN 2345-1467.
21. **Ursu A**, Moisei A, Gurghîș R. Tipurile marcherilor tumorali în cancerul colorectal. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2022;3(1(29)):287. ISSN 2345-1467.
22. **Ursu A**, Gurghîș 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.
23. **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.
24. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. Leziunile tractului urinar în cadrul chirurgiei colorectale – caz clinic. Chirurgia. București, România. 2022;117(suppl 1):299-300. ISSN 1221-9118.
25. **Ursu A**, Malcova T, Gurghîș R, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților cu cancer colorectal – experiența clinicii. Chirurgia. București, România. 2022;117(suppl 1):300-301. ISSN 1221-9118.
26. **Ursu A**, Malcova T, Gurghîș 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.
27. **Ursu A**, Malcova T, Gurghîș 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.
28. **Ursu A**, Gurghîș 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.
29. **Ursu A**, Dolghii A, Gurghîș 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.
30. **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.
 31. **Ursu A**, Gurghiș R, Malcova T, Rojnoveanu Gh. Procedeeul 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.
 32. **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.
 33. **Ursu A**, Ușurelu S, Rojnoveanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Chirurgia. București, România. 2024;118(suppl 1):273-274. ISSN 1221-9118.
 34. **Ursu A**, Ușurelu S, Rojnoveanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 2024, p. 486. ISSN 2345-1467.
 35. **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.
 36. **Ursu A**, Arnaut O, Toma I, Rojnoveanu Gh. Epidemiologia genetică a neoformărilor 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**
37. **Ursu A**, Dolghii A, Melnic E, Toma I, Rojnoveanu Gh. Innovations in tactical decisions and the operative treatment of colorectal polypoidal formations. Silver Medal, Euroinvent 2023; Iași, România; 13 May 2023.
 38. **Ursu A**, Dolghii A, Rojnoveanu Gh. The method of clinical-endoscopic correlations in patients diagnosed with colonic neoformations. Silver Medal, Euroinvent 2025; Iași, România; 10 May 2025.
 39. **Ursu A**, Dolghii A, Rojnoveanu 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 și naționale**
40. Gurghiș R, **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Tactica chirurgicală diferențiată în cancerul colorectal complicat. Prezentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 6-9 iunie 2018.
 41. **Ursu A**, Rojnoveanu 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.
 42. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților cu cancer colorectal – experiența clinicii. Prezentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 8-11 iunie 2022.
 43. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Rojnoveanu 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.
 44. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Rojnoveanu Gh. Particularitățile tratamentului chirurgical în cancerul colorectal. Prezentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 15-19 octombrie 2018.
 45. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. The impact of the COVID-19 on colorectal cancer screening. Prezentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 20-22 octombrie 2021.
 46. **Ursu A**, Gurghiș R, Rojnoveanu Gh. Synchronus colorectal cancers – diagnosis and treatment. Prezentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 19-21 octombrie 2022.

47. **Ursu A**, Gurghiș R, Malcova T, Rojnoveanu Gh. Procedeu Hartmann în chirurgia colorectală de urgență – experiența unui singur centru. Prezentare orală, Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 18-20 octombrie 2023.
48. **Ursu A**, Ușurelu S, Rojnoveanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Prezentare orală, Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 16-18 octombrie 2024.
49. **Ursu A**, Tharayil Shahanas. Hartmann's procedure: everything we need to know. Prezentare orală, Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 16-18 octombrie 2024.
- **Participări cu postere la foruri științifice:**
50. Șcerbatiuc-Condur C, Rotaru M, **Ursu A**. Manual vs Mechanical anastomosis in colon resections – are there any risk factors? Prezentare 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. Surgical tactics in colorectal cancer. Prezentare orală, 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 3-5 May 2018.
52. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghiș R, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Complicațiile postoperatorii precoce în cancerul colorectal operat în urgență. Prezentare orală, Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie; Iași, România; 14-16 martie 2019.
53. **Ursu A**, Șcerbatiuc-Condur C, Gurghiș R, Dolghii A, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Complicated colorectal cancer – our experience. Prezentare orală, 20th European Congress of Trauma and Emergency Surgery; Prague, Czech Republic; 5-7 May 2019.
54. **Ursu A**. Fecal microbial markers–the role in colorectal cancer screening: a review of literature. Prezentare orală, 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 24-26 September 2020.
55. **Ursu A**, Gurghiș R. Predictive biomarkers of colorectal cancer. Prezentare orală, 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 12-14 May 2022.
56. **Ursu A**, Rojnoveanu Gh. Leziunile tractului urinar în cadrul chirurgiei colorectale – caz clinic. Prezentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 8-11 iunie 2022.
57. **Ursu A**, Malcova T, Gurghiș R, Dolghii A, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Tactica diferențiată în neoplasmele primare de colon. Prezentare orală, Conferința Națională de Chirurgie; Eforie Nord, România; 24-27 mai 2023.
58. **Ursu A**, Keyoleto L. The twisted colon: a review of sigmoid volvulus. Prezentare orală, 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”; Chișinău, Republic of Moldova; 24-27 April 2024.
59. **Ursu A**, Ușurelu S, Rojnoveanu Gh. TAMIS – chirurgia transanală minimal invazivă: experiența inițială. Prezentare orală, Congresul Național de Chirurgie; Sinaia, România; 12-15 iunie 2024.
60. **Ursu A**, Arnaut O, Toma I, Rojnoveanu Gh. Epidemiologia genetică a neoplasmelelor primare colonice: studiu pilot. Conferința Națională de Chirurgie; Iași, România; 28-31 mai 2025.
61. **Ursu A**. Rolul markerilor genomici predictor ai cancerului colorectal: review al literaturii. Prezentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 15-18 octombrie 2019.
62. **Ursu A**, Gurghiș R, Gagauz I, Gafton V, Rojnoveanu Gh. Complicațiile postoperatorii precoce în cancerul colorectal operat în urgență. Prezentare 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.
63. **Ursu A**. Importanța pregătirii colonului către colonoscopie în depistarea leziunilor mucoasei. Prezentare 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.

64. Gurghiș R, Ursu A, Gagauz I, Rojnoveanu Gh. Emergency surgery in occlusive colorectal cancer. Prezentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 20-22 octombrie 2021.
65. Ursu A, Moisei A, Gurghiș R. Tipurile marcherilor tumorali în cancerul colorectal. Prezentare orală, Conferința anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”; Chișinău, Republica Moldova; 19-21 octombrie 2022.
66. Ursu A, Dolghii A, Gurghiș R, Rojnoveanu Gh. Corelații clinice, endoscopice și morfologice în neoformațiunile colonice. Prezentare 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.
67. Ursu A, Dolghii A, Gurghiș R, Melnic E, Rojnoveanu Gh. Formațiunile polipoidale colorectale: prevalență și abordare terapeutică. Prezentare 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.

ADNOTARE

Ursu Alexandr „Tactica medico-chirurgicală diferențiată în neoplaziile 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: neoplazii 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 neoplaziilor 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 neoplaziilor colonice predictoare ale procesului malign. (2) Studiarea aspectelor morfologice și histologice ale neoplaziilor primare ale colonului. (3) Argumentarea și corelarea tipurilor de intervenții chirurgicale în funcție de datele clinico-morfopatologice la pacienții cu neoplazii 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 neoplaziilor 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 neoplazii 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 neoplaziile 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 neoplaziilor colonice. A fost elaborat un consens în privința factorilor determinanți ai atitudinii terapeutice diferențiate în neoplaziile de colon.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestei cercetări doctorale au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament pacienților cu neoplazii 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.

URSU, Alexandr

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

321.13 – CHIRURGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 05.01.2026	Formatul hârtiei: 60x84 1/16
Hârtie offset. Tipar digital	Tiraj: 50 ex
Coli de tipar: 1,92	Comanda nr. 25

ÎI „Covalciuc Maria”
Municipiul Chișinău, str. VI Korolenco 61/3