



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”

BUCUREȘTI

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. TRAEAN BURCOȘ

DOCTORAND:

VÎLCEA IONUȚ

BUCUREȘTI

2018

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”

BUCUREȘTI

**IMPACTUL NUMĂRULUI DE GANGLIONI REZECAȚI ÎN
PROGNOSTICUL CANCERULUI DE COLON**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. TRAEAN BURCOȘ

DOCTORAND:

VÎLCEA IONUȚ

BUCUREȘTI

2018

CUPRINS

INTRODUCERE - MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

PARTEA I – CONSIDERAȚII GENERALE

1. Colonul anatomic, chirurgical, radiologic și endoscopic

- 1.1 Limitele colonului
- 1.2 Vascularizația arterială a colonului
- 1.3 Venele colonului
- 1.4 Drenajul limfatic
- 1.5 Inervația colonului
- 1.6 Fiziologia colonului

2. Cancerul de colon

- 2.1 Epidemiologia cancerului de colon
- 2.2 Etiopatologia cancerului de colon
- 2.3 Diagnosticul cancerului colorectal
- 2.4 Considerații anatomo-patologice
- 2.5 Stadializarea cancerului colorectal
- 2.6 Factorii de prognostic
- 2.7 Mortalitatea prin cancer colorectal

3. Tratamentul cancerului de colon

- 3.1 Tratament chirurgical
- 3.2 Chimioterapie
- 3.3 Imunoterapie

PARTEA II – CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Obiectivele studiului

2. Materiale, metode, lot de studiu

- 2.1 Alcătuirea loturilor de studiu
 - 2.1.1 Criteriile de excludere în studiu
 - 2.1.2 Criteriile de includere din studiu
 - 2.1.3 Tehnica chirurgicală-Colectomia dreaptă Single Port-contribuție personală
 - 2.1.4 Variabile analizate

3. Motivația

4. Scopul

REZULTATE

1. Analiza descriptivă a variabilelor analizate
2. Analiza bazată pe sex
3. Analiza bazată pe vârstă
4. Analiza bazată pe localizarea tumorii
5. Analiza bazată pe clasificarea OMS
6. Analiza în funcție de supravegherea globală
7. Analiza în funcție de rata de recădere
8. Analiza privind supravegherea pacienților cu recăderi
9. Analiza privind supravegherea pacienților fără recăderi
10. Analiza privind tipurile de recidivă
11. Analiza privind decesul
12. Analiza prognostică bazată pe factorul T la pacienții cu ganglioni negativi fără metastaze
13. Analiza prognostică privind recăderea la pacienții cu sau fără chimioterapie adjuvantă
14. Analiza prognostică privind prezența CEA crescut în preoperator asupra riscului de recădere
15. Analiza privind prezența invaziei vasculare
16. Analiza prognostică privind influența gradului tumoral asupra riscului de recădere
17. Analiza prognostică privind riscul de recădere pentru tumorile cu componentă mucinoasă
18. Analiza prognostică privind riscul de recădere la pacienții operați în urgență pentru ocluzie
19. Analiza prognostică privind riscul de recădere la pacienții operați în urgență cu perforație tumorală
20. Analiza prognostică privind riscul de recădere în funcție de statusul MMR

DISCUȚII

CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE

INTRODUCERE - MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Cancerul colorectal reprezintă o reală problemă de sănătate publică în întreaga lume cu aproximativ 1.36 milioane de cazuri noi diagnosticate la nivel mondial, fiind a 3-a cauză ca incidență dintre toate tipurile de cancer și a 4-a cauză de mortalitate și morbiditate (1,2,3) .

În U.S.A., în 2018, conform ACS(American Cancer Society) se vor înregistra aproximativ 140.250 de noi cazuri de cancer colo-rectal, dintre care 97.220 de cazuri cancer de colon și 43.030 de cazuri cancer de rect, estimându-se un număr de 50.630 de decese, în timp ce în E.U. se prevăd aproximativ 177.400 de decese în 2018 (95%PI) (4,5).

În România rata de incidență a cancerului colorectal este în creștere, aproximată la 8.23/100.000 în 2005, diagnosticul fiind realizat de multe ori în stadii tardive din cauza semnelor clinice apărute relativ târziu și lipsei testelor de screening realizate în mod sistematizat (6).

Tratamentul cancerului de colon necesită actualmente o abordare complexă multidisciplinară în cadrul căreia rezecția chirurgicală a tumorii și managementul terapeutic post-operator reprezintă factori de o deosebită importanță privind evoluția pacientului și atitudinea terapeutică pe termen lung.

Abordul chirurgical oncologic pentru cancerul de colon se bazează pe conceptul descris de Hohenberger privind excizia totală de mezocolon (CME) cu ligatură centrală având ca scop o limfadenectomie completă bazată pe ligatura la bază a trunchiurilor arteriale (7,8).

Numărul de ganglioni rezecați reprezintă unul dintre parametri care certifică o exereză chirurgicală și oncologică corectă, studiile actuale certificând drept limfadenectomie corectă excizia unui număr de minim 12 ganglioni asociată CME (9,10,11,12,13,14).

Rezecția ganglionară optimală este asociată unei analize histopatologice privind prezența sau absența invaziei ganglionare, pozitivitatea ganglionilor fiind asociată în literatura de specialitate cu asocierea chimioterapiei (2,12,15,16,17,18).

O dezbatere de mare actualitate în ceea ce privește asocierea sau nu a chimioterapiei este reprezentată de cazurile cu limfadenectomie optimală, fără metastaze, fără tumori reziduale post operatorii, cu ganglioni negativi dar cu alți factori de risc asociați prezenți în schimb pacienții cu aceleași caracteristici dar fără alți factori de risc asociați nu prezintă indicație de chimioterapie adjuvantă(19,20,21,22).

Lucrarea este structurată în două părți. În prima parte este dezbătută tema analizând informațiile de anatomie și fiziologie, epidemiologie și etiopatogenie, diagnosticul și

atitudinea terapeutică modernă în cancerul de colon.

Partea specială de cercetări personale a lucrării include analiza retrospectivă asupra impactului factorilor de risc, în general și a analizei impactului numărului de ganglioni rezecați și a statusului acestora, în special, asupra prognosticului cancerului de colon.

Principalele obiective ale lucrării: **“Impactul numărului de ganglioni rezecați în prognosticului cancerului de colon”** au fost:

- Punerea la punct cu noile strategii terapeutice actuale precum și cu tehnicile chirurgicale.
- Analiza numărului de ganglioni rezecați și impactul asupra morbidității și mortalității având ca repere supraviețuirea fără recidivă (DFS) și supraviețuirea globală (OS).
- Analize statistice cu factorii de risc independenți de statusul ganglionar cum ar fi vârsta, sexul, localizarea, utilizarea chimioterapiei adjuvante
- Analiza factorilor de risc: clinici, histopatologici, biologici și moleculari.
- Deducerea unor concluzii obiective și discuții raportate la literatura internațională.

Lucrarea conține un număr de 33 de figuri, 45 de tabele și 43 de grafice. Toate figurile din partea generală reprezintă schițe anatomice reinterpretate/redesenate după desenele originale. Imaginile intraoperatorii sunt originale, din videoteca Clinicii de Chirurgie Colțea și din videoteca personală. Partea generală cuprinde 53 de pagini, iar partea specială este alcătuită din 100 de pagini, respectând cerințele obligatorii. Un număr de 306 de referințe bibliografice naționale și internaționale au fost citate.

PARTEA I - CONSIDERAȚII GENERALE

Partea I a tezei denumită Considerații generale este împărțită în 3 *capitole* intitulate: Colonul anatomic, chirurgical, radiologic și endoscopic, Cancerul de colon și Tratamentul cancerului de colon.

1. Colonul anatomic, chirurgical, radiologic și endoscopic

Subcapitolele privind Colonul anatomic, chirurgical și radiologic (Limitele colonului; Vascularizația arterială a colonului; Venele colonului; Drenajul limfatic; Inervația colonului; Fiziologia colonului) conțin noțiuni anatomice deja cunoscute. Conceptele care s-

au modificat în ultimii ani sunt prezentate mai jos.

Prin definiție prin rezecție segmentară colică înțelegem rezecția teritoriului anatomic deservit de o singură arteră principală. Hemicolectomia presupune rezecția teritoriul vascular deservit de 2 artere principale iar prin hemicolectomie lărgită se înțelege rezecția teritoriului deservit de cel puțin încă o arteră în plus față de hemicolectomie. O colectomie subtotală impune rezecția teritoriului deservit de minim 3 artere colice principale iar prin colectomie totală înțelegem rezecția teritoriului deservit de 4 artere colice principale (23).

Strategia terapeutică a fost completată în cazurile cu tumori avansate prin utilizarea PET-CT suspiciunea de extensie tumorală fiind pusă în evidență prin delimitarea unor zone hipermetabolice vizibile pe secvențele de CT post-injecție de radionuclizi marcați radioactiv (24,25,26).

În ceea ce privește numărul de ganglioni la nivelul colonului se cunosc variabile între 90 de ganglioni (Brow și alții) și 43 de ganglioni (Kim și alții), variabilele care depind de chirurg (experiență, număr de cazuri), anatomo-patolog (experiență, tehnică), pacient(vârstă, sex, BMI), tumoră(locație, stadiu T, stadiu N, mărimea ganglionului, MSI) și alți factori(spitalul, anul operației, lungimea specimenului) (27,28,29).

În ceea ce privește chirurgia de exereză ganglionară pentru cancerul de colon, aceasta este justificată pentru pacienții cu ganglioni pozitivi(deoarece apărarea imunologică a fost depășită) cât și pentru întreruperea căilor limfatice pentru pacienții cu ganglioni negativi și care pot fi invadați secundar, cunoscându-se faptul că după rezecție, neovasele limfatice apar lent și au volum mic, chirurgia asociată limfadenectomiei cu minim 12 ganglioni rezecați reprezentând tratamentul “gold standard” în cancerul de colon (11,21).

Radioterapia ariilor ganglionare determină reducerea ganglionilor la nuclee scleroase fără valoare funcțională iar vasele limfatice datorită sclerozei post-radice prezintă o limitare importantă a posibilităților de transfer limfatic având aplicabilitate clinică în cancerul de rect nu și în cel de colon (30).

Chimioterapia are un efect imunodepresor și la nivelul ganglionilor astfel, pentru pacienții din stadiul III cu ganglioni pozitivi asocierea acesteia scade riscul de recădere cu 30% față de pacienții care au beneficiat doar de chirurgie (15,31).

Imunoterapia prin stimularea sistemului imunitar are efecte favorabile în cancerul de colon atât global cât și în ceea ce privește ariile ganglionare, loco-regionale, efect benefic pus în evidență îndeosebi pentru pacienții cărora li s-a dozat statusul MSI și sunt MSI pozitivi (32).

Totalitatea florei bacteriene colonice alcătuiește microbiota colonică iar dezechilibrul acesteia în favoarea unor anumite bacterii fie datorită regimului alimentar sau tratamentelor antibiotice poate determina apariția unor boli intestinale sau extraintestinale (33,34).

Acest dezechilibru bacterian este incriminat, la nivelul colonului în patogeniza cancerului, astfel, bacterii precum *S. gallolyticus*, *E. faecalis* și *Fusobacterium nucleatum* au fost amplu studiate în acest sens, sugerându-se că inflamația cronică este unul dintre factorii declanșatori ai modificărilor genetice precursore bolii (35,36).

2. Cancerul de colon

Epidemiologia cancerului de colon

Fiind considerată o maladie cu o rată de incidență în creștere, ghidurile internaționale au devenit indispensabile pentru tratament în întreaga lume, exemple edificatoare fiind ghidul din Japonia – JSCCR- (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum) cu ultima versiune în 2016, cel din U.S.A.-NCCN-(National Comprehensive Cancer Network) a cărei versiune se revizuieste de mai multe ori pe an, se divide în 2 secțiuni(cancer de colon și cancer de rect), fiind unul dintre cele mai utilizate ghiduri la nivel global și cel din Europa-ESMO-(European Society for Medical Oncology) ce cuprinde 4 secțiuni(cancer de colon precoce, cancer de rect, cancer de colon metastazic și cancer de colon cu risc ereditar) (2).

Etiopatogenia cancerului de colon

A devenit mai mult decât o confirmare faptul că alimentația constituie un rol decisiv în prevenirea și declanșarea cancerului colorectal, descoperindu-se factorii reali de protecție împotriva CCR precum activitatea fizică, dieta bogată în fructe, legume, fibre și pește, suplimentele de vitamine (acid folic, B6, D, magneziu), usturoiul, cafeaua, medicamente precum aspirina, terapia de substituție hormonală la femeile aflate în postmenopauză (17,37,38,39).

Dieta occidentală bogată în carbohidrați, carne roșie, prelucrată, bauturi cu adaos de zahăr, grăsimi rafinate constituie factori de risc în apariția modificărilor genetice precursore apariției cancerului de colon, reflectându-se în incidența mai crescută în cadrul populațiilor cu astfel obiceiuri alimentare (37,38,39,40).

Cancerul colorectal este mai frecvent apărut sporadic în timp ce cel moștenit genetic

apare în doar 5%-10% din cazuri, cazurile genetice fiind atribuite îndeosebi sindromului de polipoză adenomatoasă familială (PAF) asociat cu mutații sau pierderea genei APC și sindromului non-polipozic ereditar (HNPCC) ce presupune mutații la nivelul genelor MMR, riscul de apariție a CCR la aceste populații fiind de 82% până la 70 de ani (17).

Diagnosticul cancerului de colon

Diagnosticul de certitudine realizat pe baza examenului anatomo-patologic necesită o abordare terapeutică complexă propusă în cadrul reuniunilor pluridisciplinare de oncologie digestivă, atitudine adaptată fiecărui pacient în funcție de stadializarea postoperatorie, starea generală(îndeosebi pentru pacienții vârstnici).

Atitudinea terapeutică pentru pacienții diagnosticați cu cancer de colon impune realizarea în pre-operator a unei tomografii toraco-abdominale (ideal) sau unei ecografii abdominale asociate radiografiei toracice pentru realizarea bilanțului de extensie tumorală.

Tehnici moderne de imagistică medicală ca examenul IRM hepatic aduc un beneficiu enorm pentru diagnosticarea eventualelor metastaze hepatice iar alte examene cum ar fi colonoscopia virtuală permite localizarea tumorală, urografia permițând evidențierea invaziei tractului urinar, irigografia punând în evidență deseori localizarea tumorală, aceste metode devenind practic indispensabile în abordarea terapeutică modernă a tumorilor colonului(41,42).

Testarea diverșilor biomarkeri moleculari și genetici cum ar fi statusul MMR, p53 pot contribui la diagnosticarea tumorilor cu componentă ereditară (sindrom Lynch), HNPCC sau sporadice având un rol major în conduita terapeutică ulterioară (42,43,44).

Considerații anatomo-patologice

Subcapitolul prezintă noțiuni deja cunoscute utilizate în atitudinea complex terapeutică a cancerului colorectal cât și noțiuni de dată recentă, de ordin anatomopatologic, genetic sau moleculari, ce vor fi expuse în ceea ce urmează.

Din punct de vedere imunohistochimic, cancerul colorectal este cytokeratin (CK)20 pozitiv, (CK)7 negativ și CDX2 pozitiv în 82% din cazurile de cancer de colon (45,46).

Conceptul de “tumor budding” constă în prezența la nivelul frotiului de invazie tumorală a unor celule tumorale izolate sau grupate în mici grupuri de câte 5 celule maximum, fenomenul reprezentând o tranziție epitelio-mezenchimatoasă, etapă importantă în invazia tumorală și diseminarea metastatică constituind un factor de prognostic în special în stadiul II

de cancer colorectal fiind considerat un criteriu pentru asocierea chimioterapiei adjuvante (47).

Procesul inflamator joacă un rol important în CCR fiind asociat cu niveluri crescute de cytokine antiinflamatorii (interleukina 4) IL-4 și cytokine proinflamatorii IL-6, IL-17, factorul de necroză tumorală (TNF), IL-23, IL-12, IL-8 iar IL-10 are efect protector în CCR (48,49,50).

Rolul eredității, a mutațiilor dobândite și a mediului în carcinogeneza cancerului de colon este pus în evidență prin autosuficiența în proliferarea semnalelor (KRAS, cyclinD1, WNT, MYC), abilitatea de a ignora semnalele antiproliferare (RB, TP53, PTEN, APC), eludarea apoptozei celulare (TP53, BAX, bcl-2, FAS), întreținerea telomerelor (TERT, TERC), angiogeneza (VEGF, PDGF, THBS1) și invazia locală și metastatică (E-cadherin) (46).

Defectele la nivelul genelor MLH1, MSH2, MSH6 sau PMS2 se pot asocia cu MSI care este biomarkerul prezent în aproape toate tumorile asociate sindromului Lynch precum și în 10%-15% dintre tumorile colorectale sporadice, statusul MSI având în general un pronostic mai bun față de statusul MSS (46,51,52).

Statusul MSS în asociere cu mutațiile BRAF sau KRAS se corelează frecvent cu metastaze hepatice în momentul diagnosticului având cel mai defavorabil prognostic în ceea ce privește supraviețuirea globală (51,52).

Există mai multe forme de instabilitate genetică incluzând: instabilitatea cromozomilor (CIN), instabilitatea microsatelitară (MSI), modificarea și inactivarea mecanismelor de reparare a ADN-ului-DNA mismatch repair (MMR), repararea exciziei nucleotidelor (NER) și repararea ADN-ului prin base excision repair (BER) (46,48,53,54).

Stadializarea cancerului colorectal

Unul dintre cele mai actuale și fiabile sisteme de clasificare ale tumorilor colo-rectale este cea introdusă de UICC (Uniunea Internațională Contra Cancerului) precum și de AJCC (American Joint Committee on Cancer), clasificarea **TNM** (tumoră, nodul, metastază) ce include o clasificare clinică (cTNM) pe baza căreia este fixat tratamentul și o clasificare anatomopatologică (pTNM) pe baza căreia este evaluat prognosticul și conduita terapeutică ulterioară (17).

Astfel ultima ediție a 8-a a clasificării TNM apărută în 2017, aduce față de ediția a 7-a o clasificare a metastazelor M1 în M1a, M1b, M1c în funcție de numărul de alte organe sau

structuri afectate (55).

Factorii de prognostic

Factorii de prognostic în CCR pot reprezenta prin prezența lor, de sine stătătoare sau în asociere indicatori privind evoluția favorabilă sau defavorabilă în timp a pacientului, fiind divizați în mai multe categorii:

- **Factori clinici**
- **Factori histopatologici**
- **Factori biologici**
- **Factori moleculari.**

În continuare este prezentată o îmbunătățire prin tehnicile moderne de analiză histopatologică, moleculară și genetică a analizei diversilor factori de prognostic deveniți deja clasici.

Invazia tumorii la nivelul peretelui colic necesită o rezecție tumorală asociată unei limfadenectomii, prezența tumorilor pT₁, T₂, T₃ cu ganglioni negativi neavând repercursiuni asupra prognosticului în schimb pentru tumorile pT_{4a} existând discuții privind prognosticul și utilizarea chimioterapiei adjuvante în consecință, iar tumorile T_{4b} necesitând rezecția monobloc a organului adiacent invadat (12,22,56,57,58).

Numărul ganglionilor limfatici regionali rezecați conform regulilor de consens internațional pentru o limfadenectomie de calitate este de 12 conform clasificării UICC existând totuși discuții conform cărora în funcție de statutul “T” pentru T₁ mai puțin de 12 ganglioni pot fi suficienți iar pentru T₄ mai mult de 12 ganglioni rezecați ar fi indicat (12,55,59,60).

Prezența unor depozite tumorale satelite în submucoasă sau în țesutul pericolic în absența metastazelor ganglionare poate fi asimilat unei metastaze ganglionare fiind clasificat în stadiul N_{1c} conform clasificării UICC având prognostic independent negativ (12,61,62).

Angiogeneza are un rol fundamental în creșterea formațiunii tumorale și apariția metastazelor astfel expresia microRNA (miR-192) este corelată invers cu potențialul metastatic în CCR restaurarea expresiei miR-192 având ca țintă genele Bcl-2, Zeb2, VEGFA poate avea un rol important în terapia antimetastatică fiind numeroși factori implicați în angieneză care pot constitui ținte pentru terapia antiangiogenetică (63,64).

Reacția imună peritumorală în CCR este asociată cu prezența unor niveluri crescute de

citochine antiinflamatorii și proinflamatorii, prezența acestora fiind asociată cu un prognostic favorabil explicat prin capacitatea gazdei de a se autoapăra (48,50).

Factori moleculari.

Instabilitatea microsatelitară (MSI) poate fi prezentă la pacienții cu cancere sporadice sau în cadrul sindromului Lynch determinarea realizându-se prin tehnici de imunohistochimie și de biologie moleculară după extragerea ADN-ului din materialul tumoral dozând anticorpilor anti-MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2 absența unor proteine de reparație MMR la acest nivel fiind asociată cu fenotipul MSI-marker prognostic important pentru conduita terapeutică generală și în special pentru CCR stadiul II (12,43,44,52,65,66).

Mortalitatea prin cancer colorectal

Din totalul de 8.2 milioane de noi cazuri de cancer diagnosticat la nivel global, 9.7% îl reprezintă CCR, fiind precedat de cancerul de plămân cu 12.9% din totalul de cancere și cancerul de sân cu 11.9%, la ambele sexe (1).

Mortalitatea CCR la nivel global ocupă poziția a 3-a cu o rată de 8.4/100.000 după cancerul de stomac cu 8.9/100.000 și cancerul de plămân cu 19.7/100.000 la ambele sexe (1).

Chimioterapia adjuvantă asociată chirurgiei în funcție de stadializarea TNM precum și lipsa tumorilor reziduale în postoperator în CCR sunt strâns legate cu severitatea bolii contribuind la influențarea semnificativă a mortalității la 1 an (67,68).

3. Tratamentul cancerului de colon

Tratament chirurgical

Tratamentul chirurgical în cancerul de colon reprezintă obiectivul principal fiind singurul care poate asigura curabilitatea cancerului de colon și constă în rezecția formațiunii tumorale în limite de siguranță oncologică, împreună cu teritoriile de drenaj limfatic ale acesteia în situația în care intervenția chirurgicală are caracter de radicalitate (12,69).

Tratamentul chirurgical paleativ se realizează când există tumori cu invazie în structuri inextirpabile (ex. vase mari), metastaze la distanță nerezecabile, carcinomatoză peritoneală care nu poate fi inclusă în criteriile pentru realizarea chimiohipertermiei intraperitoneale, tratament paleativ fiind considerat și când o intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate se dovedește în urma examenului histopatologic ca având o rezecție tip R1 sau R2 (cu resturi tumorale microscopice respectiv macroscopice) (41,42).

Uneori tratamentul chirurgical trebuie realizat în condiții de urgență în caz de ocluzie sau perforație la nivel tumoral sau diastatic și necesită rezolvarea cauzei care a produs urgența și realizarea operației respectând principiile chirurgiei oncologice dacă se poate în aceeași ședință operatorie (41,42).

Abordarea cazurilor cu metastaze hepatice asociate este complexă, atitudinea terapeutică personalizată este discutată în reuniuni pluridisciplinare și necesită efectuare operației de rezecție a colonului asociată cu rezecția hepatică în unul sau doi timpi operatori, la pacienții cu metastaze hepatice, dacă pacientul nu prezintă metastaze inoperabile (70,71).

Odată cu evoluția tehnologică, tehnicile de chirurgie mini-invazivă s-au impus fapt demonstrat de studiile actuale care nu pun în evidență rate diferite de supraviețuire între tehnicile clasice și laparoscopice dar cu mai multe complicații postoperatorii la nivelul peretelui abdominal la pacienții operați clasic și cu un cost de spitalizare crescut la aceștia din urmă (72,73,74,75).

Chimioterapia

Aproximativ 40% dintre cancerelor colorectale sunt diagnosticate într-un stadiu local (I și II), 36% fiind diagnosticate în stadiul III(cu invazia ganglionilor limfatici) și 20% sunt diagnosticate în stadiul IV (cu metastaze la distanță), tratamentul comun fiind cel chirurgical, iar pentru pacienții din stadiul III, IV și stadiul II (cu factori de risc adăugați) este necesară utilizarea chimioterapiei adjuvante (14,18,31,76).

Chimioterapia adjuvantă în cancerul colorectal aduce beneficii în ceea ce privește supraviețuirea globală, supraviețuirea fără recidive cu prețul unor complicații și efecte secundare tip: greață, vomă, constipație, diaree, căderea părului, tulburări sexuale, toxicitate cardiacă și pulmonară, tulburări sanguine, neutropenie sau trombocitopenie, fiind frecvent întâlnite în funcție de chimioterapicul utilizat (77,78).

În ceea ce privește carcinomatoza peritoneală recomandările actuale pot utiliza Mitomicină C, Doxorubicină, Leucovorin, 5FU, Oxaliplatin în sistem închis sau deschis cu temperaturi cuprinse între 40°C – 43°C, pe durate cuprinse între 30-120 min (în funcție de schema terapeutică și de temperatură) (79).

Imunoterapia

În cancerul colorectal cu metastaze rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 12% imunoterapia nu a oferit progresul terapeutic observat în alte tipuri de cancer deși au fost raportate rezultate favorabile pentru tumorile MSI-H (80,81).

Asocierea imunoterapiei cu chimioterapia a adus beneficii clinice în multe studii în ceea ce privește progresia fără boală și supraviețuirea globală, aceste terapii fiind deja recomandate de ghidurile americane pentru pacienții cu CCR nerezecabil, cu boală progresivă și status MSI-H (2,82).

PARTEA II – CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Obiectivele studiului

Scopul principal al acestei lucrări este de a identifica impactul factorilor de risc luați separat sau în asociere asupra prognosticului pacienților cu cancer de colon cu ganglioni negativi în ceea ce privește utilitatea sau nu a chimioterapiei adjuvante asocierea acestora fiind considerate deja “gold standard” pentru pacienții cu ganglioni pozitivi și rezecție ganglionară completă (minim 12 ganglioni rezecați) în toate ghidurile internaționale.

Principalele obiective sunt:

1. Punerea în evidență a corelațiilor intime între diverși factori de ordin clinic, anatomo-patologic, biologic și molecular care pot avea repercursiuni directe asupra tratamentului și conduitei terapeutice ulterioare precum utilizarea chimioterapiei adjuvante sau doar a urmăririi clinice, biologice și imagistice catalogând astfel pacienții care necesită chimioterapie adjuvantă într-un grup considerat cu risc crescut – clasificare bazată pe utilizarea acestor factori de risc.
2. Includerea în arsenalul terapeutic a noilor tehnologii și descoperiri ale ultimilor ani privind elemente de diagnostic avansat, factori de risc asociați cu impact puternic asupra conduitei terapeutice ulterioare.
3. Evaluarea consecințelor nediferențierii atitudinii terapeutice la pacienții cu ganglioni negativi în grupuri cu risc crescut sau cu risc normal asupra potențialului de recidivă și implicit asupra riscului de recădere și de supraviețuire globală.

2. Materiale, metode, lot de studiu

Alcătuirea loturilor de studiu

Studiul este unul retrospectiv, nerandomizat de tip observațional, bazat pe analiza datelor furnizate de arhivele medicale de la Serviciul de Chirurgie Generală și Digestivă,

Hopital de Hautepierre, Strasbourg și include pacienții operați în serviciu în perioada august 2003-noiembrie 2012 și supravegheați până în septembrie 2017, cu cancer de colon respectând totodată recomandările Comitetului de Etică al Spitalului.

Studiul s-a realizat pe un eșantion de 99 pacienți operați pentru cancer de colon (excluzând cancerul de rect) incluși în stadiul I și II respectiv tumori T2, T3 și T4 cu ganglioni negativi, cu adenocarcinom de colon, fără metastaze și fără alte tipuri de cancere în antecedente, având limfadenectomie completă (minimum 12 ganglioni rezecați), cu margini de resecție indemne de resturi tumorale (R₀), urmăriți prin controale periodice în chirurgie, oncologie, gastroenterologie sau prin intermediul medicului de familie.

S-au realizat corelații statistice privind mai multe aspecte generale și asupra factorilor de risc cum ar fi:

10. *Analiza bazată pe sex*
11. *Analiza bazată pe vârstă*
12. *Analiza bazată pe localizarea tumorii*
13. *Analiza bazată clasificarea OMS*
14. *Analiza în funcție de supravegherea globală*
15. *Analiza în funcție de rata de recădere*
16. *Analiza privind supravegherea pacienților cu recăderi*
17. *Analiza privind supravegherea pacienților fără recădere*
18. *Analiza privind tipurile de recidive*
19. *Analiza privind decesul*
20. *Analiza prognostică bazată pe factorul T la pacienții cu ganglioni negativi fără metastaze*
21. *Analiza prognostică privind recăderea la pacienții cu sau fără chimioterapie adjuvantă*
22. *Analiza prognostică privind prezența CEA crescut în preoperator asupra riscului de recădere*
23. *Analiza privind prezența invaziei vasculare*
24. *Analiza prognostică privind influența gradului tumoral asupra riscului de recădere*
25. *Analiza prognostică privind riscul de recădere pentru tumorile cu componentă mucinoasă*
26. *Analiza prognostică privind riscul de recădere la pacienții operați în urgență pentru ocluzie*

27. *Analiza prognostică privind riscul de recădere la pacienții operați în urgență cu perforație tumorală*

28. *Analiza prognostică privind riscul de recădere în funcție de statusul MMR*

Urmărirea pacienților s-a realizat după următorul protocol:

- La fiecare 3 luni până la 2 ani cu examen clinic, scaner TAP(toraco-abdomino-pelvic) și markeri tumorali, ACE, realizată gastroenterolog, oncolog, chirurg.
- Între 2 ani și 5 ani, examen clinic, scaner TAP și markeri tumorali CEA la fiecare 6 luni - gastroenterolog, oncolog
- Colonoscopii de control la 1 an, 3 ani și apoi la fiecare 5 ani în postoperator - gastroenterolog
- După 6 ani urmărire efectuată de medicul de familie, 1 dată pe an(pentru pacienții fără recidive).

Pacienții care în urma reuniunilor pluridisciplinare de chirurgie oncologică digestivă au fost considerați cu risc înalt de recidivă, în cadrul programului personalizat de îngrijiri, pe baza unor criterii alese prin consens de grup cum ar fi tumorile:

- cu perforație,
- cu invazie vasculară,
- în funcție de statusul MSI/MMR pentru pacienții pentru care s-a determinat acesta s-a decis utilizarea chimioterapiei adjuvante realizându-se astfel un subgrup de pacienți care a beneficiat de chimioterapie.

Analiza statusului MSI/MMR sau statusului KRAS nu s-a realizat în mod sistematizat pentru toți pacienții ci doar punctual la cererea expresă a chirurgului sau oncologului responsabil de pacient creându-se astfel un subgrup de 26 de pacienți pentru care a fost analizat statusul MSI/MMR și care prezintă totuși la rezultatul analizelor statistice inconvenientele unui subgrup relativ limitat.

Protocolul de tratament chirurgical s-a realizat prin utilizarea tehnicilor de chirurgie deschisă sau laparoscopică, clasică sau monotrocar de către colectivul serviciului fără a individualiza un medic sau mai mulți în efectuarea operațiilor.

Influența posibililor factori asupra end-pointurilor s-a făcut în 2 etape : o analiză univariată pentru care s-a folosit metoda Kaplan-Meier, o regresie Cox univariată și o analiză multivariată pentru care s-a folosit o regresie Cox multivariată.

Datele sunt prezentate sub forma Mean $\pm$ SD = Standard Deviation (Range) adică Medie $\pm$ DS = Deviație Standard (Range) sau Median (Range) pentru variabilele continue, și sub

forma Nr (%) pentru variabilele categoricale.

Pentru analiza statistică s-au folosit programele R versiunea 3.4.4 (c) R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org> cu pachetul specific pentru analiza de supraviețuire **survminer** (c) - Alboukadel Kassambara and Marcin Kosinski (2018).survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.4.2. <https://CRAN.R-project.org/package=survminer> și SAS University Edition versiunea 9.4 (c) SAS Institute, Cary, NC.

Criteriile de excludere din studiu

1. Pacienții cu cancer colorectal stadiul III sau IV cu metastaze sau ganglioni pozitivi
2. Prezența unui alt tip de cancer în preoperator
3. Pacienți cu operații considerate paleative
4. Lipsa acordului pacientului pentru chimioterapie dacă aceasta a fost decisă în urma protocolului personalizat de îngrijire.

Criteriile de includere în studiu

1. Diagnostic histopatologic confirmat de adenocarcinom de colon
2. Chirurgie oncologică cu viză radicală (rezeecție de minim 12 ganglioni, margini de rezeecție negativă R₀) fără metastaze pe tomografiile computerizate toraco-abdominale realizate în preoperator pentru bilanțul de extensie și fără alte tipuri de cancere asociate.
3. Pacienți în stadiul I și II din clasificarea TNM cu tumori T₂, T₃, T₄.
4. Consimțământul informat și semnat de către pacient.
5. Toți pacienții au beneficiat de conduită terapeutică personalizată ca urmare a cel puțin unei discuții într-o reuniune pluridisciplinară de oncologie digestivă în postoperator, în cadrul căreia s-au stabilit criteriile pentru conduita terapeutică: chimioterapie sau supraveghere.
6. Tehnicile chirurgicale realizate: chirurgie deschisă sau laparoscopică, neexistând separarea pacienților în loturi diferite privind acest criteriu.
7. Operațiile au fost realizate în regim de urgență sau de chirurgie programată pentru posibilitatea evaluării factorilor de risc specifici chirurgiei de urgență.

Tehnica chirurgicală-Colectomia dreaptă Single Port-contribuție personală

Colectomia dreaptă single port poate fi realizată cu rezultate oncologice similare chirurgiei laparoscopice standard dar cu rezultate postoperatorii mai bune din punct de vedere al durerii și efectului estetic.

Motivația

În cancerul de colon abordarea terapeutică în postoperator este un subiect relativ bine standardizat pentru pacienții care prezintă ganglioni pozitivi prin impunerea chimioterapiei adjuvante în practic toate protocoalele internaționale cu excepția unor situații particulare care țin de starea generală a pacienților sau de vârsta înaintată.

Cancerul de colon cu ganglioni negativi și fără metastaze reprezintă însă în ultimii ani, un subiect în continuă dezbateri datorită propunerilor de chimioterapie adjuvantă la o parte dintre acești pacienți subclasați într-o categorie separată, în funcție de factorii de risc, privind apariția recăderii și clasificați în stadiul II cu risc înalt în clasificarea TNM.

Această subclasificare a cancerului de colon cu ganglioni negativi și cu risc înalt de recidivă, după studiul factorilor de prognostic suscită dezbateri intense în ultima perioadă în literatura internațională existând păreri divergente în ceea ce privește utilizarea chimioterapiei adjuvante la acești pacienți.

Scopul

Scopul lucrării este analiza acestor factori de prognostic și impactul acestora luați separat sau în asocieri asupra recăderii sau supraviețuirii globale și analiza eventualelor beneficii care s-ar putea obține prin utilizarea chimioterapiei adjuvante la acest subgrup.

REZULTATE

Analiza descriptivă a variabilelor urmărite în studiu privind markerii de prognostic
Analiza descriptivă a variabilelor studiate

Variable	Patients Lot (n = 99)
Age – Mean ± SD (Range)	67.74 ± 11.62 (34 to 91)
Sex M – Nr (%) F – Nr (%)	65 (65.66) 34 (34.34)
Tumor Location Left – Nr (%) Right – Nr (%)	45 (45.45) 54 (54.55)
Stage T T2 – Nr (%) T3 – Nr (%) T4 – Nr (%)	21 (21.21) 66 (66.67) 12 (12.12)
Grading G1 – Nr (%) G2 – Nr (%) G3 – Nr (%)	44 (44.44) 23 (23.23) 32 (32.32)
Adjuvant Chemotherapy Yes – Nr (%) No – Nr (%)	22 (22.22) 77 (77.78)
Perforation Yes – Nr (%) No – Nr (%)	16 (16.16) 83 (83.84)
Occlusion Yes – Nr (%) No – Nr (%)	16 (16.16) 83 (83.84)
Relapse Yes – Nr (%) No – Nr (%)	22 (22.22) 77 (77.78)
Follow-Up Period (In Months) With Relapse – Median (Range) Censored – Median (Range) Overall – Median (Range)	22.50 (1 to 71) 41 (1 to 112) 36 (1 to 112)
MMR Status p'MMR – Nr (%) d'MMR – Nr (%) N/A – Nr (%)	15 (15.15) 11 (11.11) 73 (73.74)
Vascular Emboli Yes – Nr (%) No – Nr (%)	10 (10.10) 89 (89.90)
Deceased Yes – Nr (%) No – Nr (%)	3 (3.03) 96 (96.97)

Analiza bazată pe sex

Regresia Cox univariată pentru variabila sex (referință a fost luat sexul feminin)

Variabila	GL	Coeficient	Eroare		valoare p	HR	IC95% HR	
			Standard	Chi-Square				
Sex M	1	1.71102	0.74292	5.3043	0.0213	5.535	1.290	23.739

După cum se observă din tabel, sexul masculin are un risc de recădere a bolii de 5.5 ori mai mare față de sexul feminin, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$).

Analiza prognostică bazată pe factorul T la pacienții cu ganglioni negativi fără metastaze

Regresia Cox univariată pentru factorul T (referință a fost scorul OMS 0).

Eroare

<i>Variabila</i>	<i>GL</i>	<i>Coeficient</i>	<i>Standard</i>	<i>Chi-Square</i>	<i>valoare p</i>	<i>HR</i>	<i>IC95% HR</i>	
<i>Stadiul T4</i>	1	0.94296	0.51119	3.4027	0.0651	2.568	0.943	6.993

Față de tumorile T2 și T3, tumorile T4 sunt asociate cu un risc de recădere a bolii de 2.5 ori mai mare, efectul fiind marginal nesemnificativ ($p = 0.06$).

Analiza prognostică privind recăderea la pacienții cu sau fără chimioterapie adjuvantă

În urma analizării rezultatelor histopatologice și factorilor de prognostic incluzând biomarkerii tumorali pacienții au fost incluși în 2 loturi respectiv cu chimioterapie (pacienți cu risc mai mare de recidivă) și fără chimioterapie pentru pacienții al căror risc de recidivă a fost considerat scăzut, decizii luate în postoperator în cadrul reuniunilor pluridisciplinare privind planul de îngrijire personalizată a pacientului, pacienții care au beneficiat de chimioterapie adjuvantă fiind incluși în stadiul II cu risc înalt de recidivă.

Aproximativ $\frac{1}{4}$ dintre pacienți, au primit postoperator chimioterapie adjuvantă.

Comparând supraviețuirea fără recidivă în cadrul celor 2 loturi astfel create, cu și fără chimioterapie, se pun în evidență procente de recidivă oarecum similare.

Analiza prognostică privind riscul de recădere la pacienții operați în urgență cu perforație tumorală

Se observă că la unul din testele pentru existența diferențelor în ceea ce privește supraviețuirea, valoarea p este marginal semnificativă ($p = 0.06$), părând a sugera că prognosticul pacienților cu perforație colonică la momentul operației este mai sever.

Analiza prognostică privind riscul de recădere în funcție de statusul MMR

În ceea ce privește utilizarea biomarkerilor moleculari s-au depistat 27 de pacienți pentru care s-au testat biomarkeri moleculari (pentru 26 dintre aceștia efectuându-se profilul MMR și MSI iar pentru 1 pacient statusul Kirsten Ras (KRAS) în timp ce pentru ceilalți 72 de pacienți nu s-au testat biomarkeri moleculari.

În cadrul lotului de pacienți pentru care s-au realizat testele MMR și MSI (26 de pacienți) s-a calculat riscul de reicidivă în funcție de prezența d'MMR sau p'MMR respectiv MSI vs MSS (microsatellite stable)

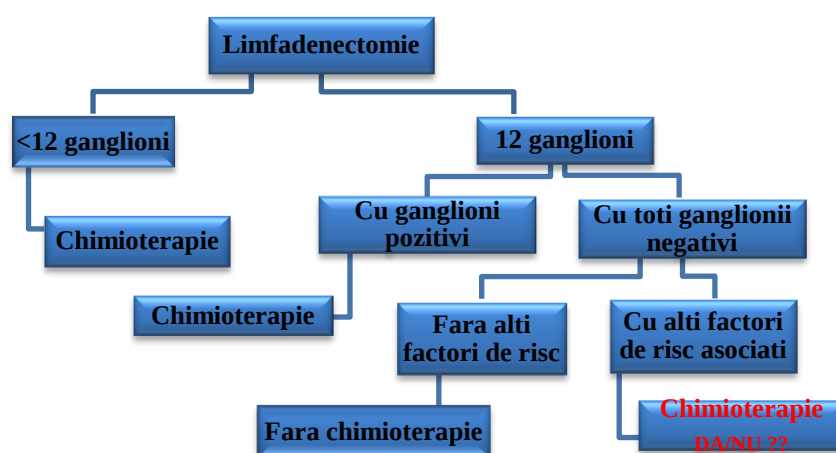
Analiza influenței MMR, s-a făcut pe un eșantion de 26 de pacienți, însă se remarcă valoarea mică a HR (0.20) pentru d'MMR, ceea ce sugerează un risc de recădere de 5 ori mai

mic față de p'MMR, de asemenea IC95% este asimetric în raport cu 1 (HR = 1 înseamnă că nu există diferențe de risc). Deși valoarea p este fără semnificație statistică ($p > 0.05$).

DISCUȚII

End-pointurile oncologice acceptate în literatură (OS, DFS) au fost urmărite parțial și în studiul de față, numărul mic de decese determinând alegerea DFS și nu a OS ca end-point principal al studiului, concluziile evidențiind aceste rezultate.

Protocolul terapeutic actual în ceea ce privește limfadenectomia (conform ghidurilor internaționale) implică asocierea chimioterapiei adjuvante sau nu în funcție de numărul de ganglioni rezecați, de statusul acestora (pozitivi sau negativi) precum și de factorii de risc asociați



Atitudinea diferențiată și interesul ținut pentru pacienții cu ganglioni negativi rezidă din controversele privind asocierea chimioterapiei la o parte dintre aceștia pe baza factorilor de risc alcătuind practic o categorie cu risc înalt care poate necesita asocierea chimioterapiei în situația prezenței acestor factori de risc(2,12,16,17,18).

Asocierea chimioterapiei la pacienții cu ganglioni pozitivi este recomandată practic de toate ghidurile internaționale cu condiția rezeceției unui număr de minim 12 ganglioni, condiție impusă de realizarea unei chirurgii oncologice de calitate(9,10,11,12,13,14).

În ceea ce privește analiza datelor am decis să urmărim o atitudine mai liberală la interpretarea rezultatelor analizei statistice, urmând atitudinea recomandată de Allan Hackshaw în interpretarea trialurilor clinice având rezultate cu semnificații statistice la limită, astfel că vom da o importanță mai mare rezultatelor clinice și nu strict semnificației statistice (83).

CONCLUZII

1. Analiza retrospectivă asupra celor 99 de pacienți incluși în studiu privind impactul factorilor de prognostic, luați individual sau în asociere pentru pacienții incluși în stadiul I și II din clasificarea TNM, pentru evidențierea grupului de pacienți cu ganglioni negativi dar cu risc crescut de recidivă, a urmat end-pointurile internaționale care au fost confirmate parțial.
2. Caracteristicile lotului de studiu au fost în general comune pentru pacienții cu cancer de colon cu cele ale altor studii de specialitate fără a putea trage alte concluzii particulare.
3. Antecedentele personale ale pacienților cu cancer de colon au fost grupate conform clasificării OMS, grupul fiind unul heterogen în concordanță cu patologiiile asociate unei populații cu media de vârstă de 69 de ani.
4. Stadializarea postoperatorie a inclus pacienți în stadiul I și II din clasificarea TNM și pune în evidență că tumorile T4 în comparație cu tumorile T2 și T3 prezintă un risc de recădere de 2.5 ori mai mare, efectul fiind marginal nesemnificativ ($p = 0,06$).
5. Un procent de aproximativ 22% din lot a beneficiat de chimioterapie adjuvantă în postoperator efectul asupra riscului de recădere neavând semnificație statistică în comparație cu lotul care nu a beneficiat de chimioterapie dar menționând că studiul nu a fost randomizat ci retrospectiv-observațional.
6. În ceea ce privește sexul pacientului s-a constatat că sexul masculin are un risc de recădere de 5.5 ori mai mare comparativ cu sexul feminin, efect cu semnificație statistică, fiind considerat astfel un factor de risc general privind riscul de recidivă fără a-l include în categoria factorilor specifici de risc de ordin anatomopatologic, molecular sau genetic.
7. Vârsta pacienților la momentul diagnosticului se înscrie în normele generale privind riscul de apariție a cancerului de colon cu o frecvență mai mare între 60 și 80 de ani.
8. Supravegherea pacienților a respectat normele generale privind riscul de recădere constatându-se o medie de supraveghere de 45,47 luni
9. Rata de recădere în cadrul lotului studiat și pentru stadiile studiate este similară constatărilor internaționale privind riscul de recidivă în funcție de stadiu.
10. Tipurile de recidive sunt comune patologiei analizate fără a se observa particularități, analizând distribuția acestora în cadrul lotului.
11. Riscul de recidivă la pacienții cu CEA pozitiv în preoperator nu a relevat diferențe statistic semnificative comparativ cu CEA normal, efect prejudiciat în cadrul lotului

analizat de prezența unui număr mic de pacienți.

12. Prezența invaziei vasculare nu a reprezentat un risc de recidivă statistic semnificativ superior populației fără invazie vasculară, analiză prejudiciată de includerea unui număr mic de pacienți.
13. Diferențierea în funcție de gradul tumoral nu a pus în evidență semnificații statistice asupra riscului de recidivă între cele 3 loturi, rezultate similare înregistrându-se și pentru pacienții cu carcinom cu componentă mucinoasă luați separat.
14. Ocluzia la momentul diagnosticului nu a reprezentat un factor de risc cu semnificație statistică privind riscul de recădere față de pacienții operați în chirurgie programată.
15. Perforația la momentul diagnosticului a pus în evidență un risc de recădere cu efect marginal semnificativ ($p = 0,06$) față de pacienții operați în chirurgie programată.
16. Statusul MMR a pus în evidență o valoare marginală nesemnificativă privind riscul de recădere dar se remarcă un risc de recădere pentru d'MMR de 5 ori mai mic față de p'MMR ceea ce sugerează că statusul MMR trebuie analizat în mod sistematic iar analizele pe loturi mai mari pot prezenta valori cu semnificație statistică.
17. Analiza statusului MMR poate reprezenta unul dintre criteriile de risc privind includerea pacienților din stadiul I și II de cancer de colon într-un grup aparte cu risc crescut care poate fi asociat cu utilizarea chimioterapiei adjuvante.
18. Colectomia dreaptă single port poate fi realizată cu rezultate oncologice similare chirurgiei laparoscopice standard dar cu rezultate postoperatorii mai bune din punct de vedere al durerii și efectului estetic.



BIBLIOGRAFIE

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al, *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*, Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
- 2 Takahide S, Toshiaki T, Hiroaki N, et al, *Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan*, *Annals of Gastroenterological Surgery*, published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of The Japanese Society of Gastroenterological Surgery the USA and Europe, DOI: 10.1002/ags3.12047
- 3 Hamidreza S, Seyed M, Mohammad A., et al *Colorectal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors*, Biomed Res Ther 2017, 4(10): 1656-1675 DOI: 10.15419/bmrat.v4i10.372
- 4 *American Cancer Society. Cancer Facts&Figures 2018*, Atlanta:American Cancer Society;2018
- 5 Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et all., *European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer*, *Annals of Oncology* O:1-7, 2018, doi:10.1093/annonc/mdy033
- 6 Vasile L. *Actualități terapeutice și prognostice în cancerul colo-rectal*, Teză de doctorat, Craiova 2010
- 7 Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S, *Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome*, *Colorectal Dis.* 2009 May;11(4):354-64; discussion 364-5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x. Epub 2009 Nov 5.
- 8 Negoii I, Hostiuc S, Negoii Ruxandra Irina, Beuran M, *Laparoscopic vs open complete mesocolic excision with central vascular ligation for colon cancer: A systematic review and meta-analysis*, *World J Gastrointest Oncol* 2017 December 15; 9(12): 475-491, DOI: 10.4251/wjgo.v9.i12.475
- 9 Wen-Zhuo He, Qian-Kun Xie, Peng-fei et all., *An increased number of negative lymph nodes is associated with a higher immune response and longer survival in colon cancer patients*, *Cancer Management and Research* 2018;10 1597–1604
- 10 Hiromichi M, Ken O, Koji O, et all., *Lymph node retrieval after dissolution of surrounding adipose tissue for pathological examination of colorectal cancer*, *ONCOLOGY LETTERS* 15: 2495-2500, 2018, DOI: 10.3892/ol.2017.7629
- 11 Ross D. Dolan, Stephen T. McSorley, Paul G. Horgan, Donald C. McMillan, *Determinants of lymph node count and positivity in patients undergoing surgery for colon cancer*, *Medicine* (2018) 97:13(e0185), <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010185>
- 12 Lecomte T., coordonnateur (Tours) ; T ANDRE (Paris), et all., *Thesaurus National de Cancerologie Digestive*, Chap. 3: Cancer du côlon non métastatique (mise à jour le 18/04/2018)
- 13 Resch Annika, Langner C, *Lymph node staging in colorectal cancer: Old controversies and recent advances*, *World J. Gastroenterol* 2013 December 14; 19(46): 8515-8526, doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8515



- 14 Brian M. et all., *Systemic Treatment of Colorectal Cancer*, *Gastroenterology*. 2008 May ; 134(5): 1296–1310. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.098.
- 15 Tetsuro T, Takashi N, et all., *Effectiveness of adjuvant chemotherapy for elderly patients with lymph node-positive colorectal cancer*, *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:197 DOI 10.1186/s12957-016-0959-5
- 16 Smrity Upadhyay, Sumit Dahal, Vijaya Raj Bhatt, *Chemotherapy use in stage III colon cancer: a National Cancer Database analysis*, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2015, Vol.2151 246-251, doi: 10.1177/1758834015587867
- 17 Labianca R, Nordlinger B, Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v70–v77, 2010. doi:10.1093/annonc/mdq168
- 18 Sanoff H.K., et all., *Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years*, *Journal of Clinical oncology*, july 2012
- 19 Tougeron D, Mouillet G, et all., *Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study*, *JNCI Natl Cancer Inst.* 2016 Feb1;108(7). doi: 10.1093/jnci/djv438. Print 2016 Jul.
- 20 Vogelaar F, Van Erning F, et all., *The prognostic value of Microsatellite Instability, KRAS, BRAF and PIK3CA mutations in stage II colon cancer patients*, December 2015, *Molecular Medicine* 21(1):1-26, DOI: 10.2119/molmed.2015.00220.
- 21 Märkl B, Märkl M, Schaller Tina, et all., *A new simple morphology-based risk score is prognostic in stage I/II coloncancers*, *Cancer Med.* 2016 Jul; 5(7): 1492–1501, Published online 2016 May 11. doi: 10.1002/cam4.737
- 22 Hu JM, Chou YC, Wu CC, et all., *Adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil for more than 1 year improves disease-free survival for low-risk Stage II colon cancer*, *J Chin Med Assoc.* 2016 Sep;79(9):477-88. doi: 10.1016/j.jcma.2016.04.001. Epub 2016 Jun 18.
- 23 Mike M, Kano N,- *Reappraisal of the vascular anatomy of the colon and consequences for the definition of surgical resection*, *Dig Surg.* 2013;30(4-6):383-92. doi: 10.1159/000343156, Epub 2013 Oct 10.
- 24 Cutsem E.V., Henk M. Verheul W., et all., *Imaging in Colorectal Cancer: Progress and Challenges for the Clinicians*, *Cancers* 2016, 8, 81; doi:10.3390/cancers 8090081 www.mdpi.com/journal/cancers
- 25 Mainenti P. P., Delfina Iodice, et all., *Colorectal cancer and 18FDG-PET/CT: What about adding the T to the N parameter in loco-regional staging?*, *World J Gastroenterol* 2011 March 21; 17(11): 1427-1433 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840, doi:10.3748/wjg.v17.i11.1427
- 26 Kazuhiro K, Masatoyo N, et all., *Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update*, *Nagoya J. Med. Sci.* 79. 527 ~ 543, 2017, doi:10.18999/nagjms.79.4.527



- 27 Märkl B, *Stage migration vs immunology: The lymph node count story in colon cancer*, World J Gastroenterol 2015; World J Gastroenterol 2015 November 21; 21(43): 12218-12233, DOI: 10.3748/wjg.v21.i43.12218
- 28 Brown HG, et al., *Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections*. Mod Pathol 2004; 17: 402-406 [PMID: 14976530]
- 29 Kim YM, Suh JH, et al., *Additional lymph node examination from entire submission of residual mesenteric tissue in colorectal cancer specimens may not add clinical and pathologic relevance*. Hum Pathol 2007; 38: 762-767 [PMID: 17306331]
- 30 Toshiaki W et al., *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer*, Int J Clin Oncol (2018) 23:1–34, <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1101-6>
- 31 Meyers, MD, Cosby R, et al., *Adjuvant systemic chemotherapy for stages II and III colon cancer after complete resection: a clinical practice guideline*, Curr Oncol. 2016 Dec; 23(6):418–424. Published online 2016 Dec 21. doi: 10.3747/co.23.3330.
- 32 de Weger VA, et al., *Clinical effects of adjuvant active specific immunotherapy differ between patients with microsatellite-stable and microsatellite-unstable colon cancer*, Clin Cancer Res. 2012 Feb 1;18(3):882-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1716. Epub 2011 Dec 12.
- 33 Giovanni Cammarota, Gut microbiota modulation: *Probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation?*, Article in Internal and Emergency Medicine · March 2014, DOI: 10.1007/s11739-014-1069-4 · Source: PubMed
- 34 L. Beaugerie, Harry Sokol - Coordonnateurs , *LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE- Enseignement intégré – Appareil digestif*, Partie I: Les organes- Chapitre 4: Colon – Page 2/21, CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014
- 35 Florencia McAllister, Franck Housseau and Cynthia L. Sears, *Microbiota and Immune Responses in Colon Cancer*, Cancer J. 2014 ; 20(3): 232–236. doi:10.1097/PPO.0000000000000051.
- 36 Kichul Yoon, Nayoung Kim, *The Effect of Microbiota on Colon Carcinogenesis*, JOURNAL OF CANCER PREVENTION Vol. 23, No. 3, September 2018, <https://doi.org/10.15430/JCP.2018.23.3.117>
- 37 Yusof AS, Isa ZM, Shah SA, *Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a systematic review of cohort studies (2000-2011)*, Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(9):4713-7.
- 38 Pooneh Mokarram, et al., *New frontiers in the treatment of colorectal cancer: Autophagy and the unfolded protein response as promising targets*, Autophagy 2017, VOL. 13, NO. 5, 781–819
<http://dx.doi.org/10.1080/15548627.2017.1290751>
- 39 Vanio H, Bianchini F. *IARC handbooks of cancer prevention. Volume 6: weight control and physical activity*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2002



- 40 Fuchs MA, Sato K, et al., *Sugar-Sweetened Beverage Intake and Cancer Recurrence and Survival in CALGB 89803(Alliance)*, PLoS One. 2014; 9(6):e99816, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099816> PMID: 24937507
- 41 Angelescu N., *Tratat de patologie chirurgicală*, Vol. II Editura Medicală, București, 2003, p 1656-1689
- 42 Popescu Irinel, *Chirurgie Generală*, vol. 9, partea II, ISBN: 978-973-27-1706-6, Editura Academiei 2009
- 43 Antonia R. Sepulveda, et al., *Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer* Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology
- 44 Hans R., et al., *Colorectal carcinogenesis/update and perspectives*, World Gastroenterol 2014 Dec 28, 20(48):18151-18164, ISSN 1007-9327, doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18151
- 45 Lamps W. Laura, Bellizi M.A., Frankel L.W., Owens R.S., Yantiss K.R., *Neoplastic Gastrointestinal Pathology an illustrated guide*, ISBN: 9781936287727
- 46 Weidner C.S.W., *Modern surgical pathology*, second edition, vol. I, ISBN:978-1-4160-3966-2 , p. 753-780
- 47 Magali S., *Le <<tumor budding>> ou bourgeonnement tumoral dans les cancers colorectaux*, mise au point, Cancero dig. Vol 4, nr.3-2012-128-135, doi: 10.4267/2042/47605
- 48 Szyllberg Ł, Janiczek M, Popiel A, Marszałek A., *Large Bowel Genetic Background and Inflammatory Processes in Carcinogenesis--Systematic Review*, Adv Clin Exp Med. 2015 Jul-Aug;24(4):555-63. doi: 10.17219/acem/31239.
- 49 Mariani F., Paola Sena, Roncucci L., *Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development*, World J. Gastroenterol, 2014 Aug 7;20(29) 9716-9731, doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9716.
- 50 Axelrad J.E., et al., *Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment*, World J. Gastroenterol 2016 May 28, 22(20):4794-4801, ISSN 1007-9327, doi: 10.3748/wjg.v22i20.4794.
- 51 Sepulveda Antonia R., Lynch J.P., *Molecular pathology of neoplastic gastrointestinal diseases*, Springer New York, ISSN: 1935-987X, ISBN:978-1-4614-6014-5, DOI: 10.1007/978-1-4614-6015-2.
- 52 Murcia O., et al., *Serrated colorectal cancer: Molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy*, World J. Gastroenterol 2016 April 7; 22(13):3516-3530. ISSN 1007-9327, doi: 10.3748/wjg.v22i13.3516.
- 53 Mărmol I, et al., *Colorectal Carcinoma: A general Overview and future perspectives in colorectal cancer*, International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18 197; doi: 10.3390/ijms 18010197.
- 54 Kanwal Tariq and Kulsoom Ghias, *Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms*, Cancer Biol Med. 2016 Mar; 13(1): 120–135.,doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103
- 55 Brierley J.D. et al., *TNM Classification of Malignant Tumours*, Eighth Edition



- 56 Ionuț Vîlcea, Benoit Romain, Serge Rohr, Traean Burcoș, *Prognostic Factors Analysis for Colon Cancer with Lymph Node Negative*, Chirurgia (2018) 113: 503-515, No. 4, July - August
<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.113.4.503>.
- 57 Märkl B, Märkl M, Schaller T, Mayr P, Schenkirsch G, Kriening B, et al. *A new simple morphology-based risk score is prognostic in stage I/II colon cancers*, Cancer Med. 2016;5(7):1492-501.
- 58 Yokota M et al., *Clinical impact of elastic laminal invasion in colon cancer: elastic laminal invasion-positive stage II colon cancer is a high-risk equivalent to stage III.*, Dis Colon Rectum. 2014 Jul;57(7):830-8. doi: 10.1097/DCR.000000000000124.
- 59 Gönen M, Schrag D, Weiser MR. *Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer*. J Clin Oncol. 2009;27:6166-71.
- 60 Wu Z, Qin G, Zhao N, Jia H, Zheng X. *Assessing the adequacy of lymph node yield for different tumor stages of colon cancer by nodal staging scores*. BMC Cancer. 2017;17:498
- 61 Evaghelos Xynos et al., *Clinical practice guidelines for the surgical management of colon cancer: a consensus statement of the Hellenic and Cypriot Colorectal Cancer Study Group by the HeSMO*, Annals of Gastroenterology (2016) 29, 3-17
- 62 Hideki Ueno, *Extramural Cancer Deposits Without Nodal Structure in Colorectal Cancer*, Am J Clin Pathol 2007;127:287-294 ,DOI: 10.1309/903UT10VQ3LC7B8L
- 63 Liying Geng et al., *MicroRNA-192 Suppresses Liver Metastasis of Colon Cancer*, Oncogene. 2014 November 13; 33(46): 5332–5340. doi:10.1038/onc.2013.478.,
- 64 Ahluwalia A, et al., *VEGF and colon cancer growth beyond angiogenesis: does VEGF directly mediate colon cancer growth via a non-angiogenic mechanism?*, Curr Pharm Des. 2014;20(7):1041-4.
- 65 C. Richard Boland et al., *Microsatellite Instability in Colorectal Cancer*, Gastroenterology 2010 June, 138(6):20173-2087.e3.doi:10.1053
- 66 Zacharenia Saridaki, *Prognostic and predictive significance of MSI in stages II/III colon cancer*, WJG 20th Anniversary Special Issues (5): Colorectal cancer, June 2014: 20(22): 6809-6814, ISSN 1007-9327, doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6809.
- 67 Quintana JM, Anton-Ladislao A, Gonzalez N, Lazaro S, Bare M, Fernandez-de-Larrea N, et al. (2018) Predictors of one and two years' mortality in patients with colon cancer: A prospective cohort study. PLoS ONE 13(6): e0199894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199894>.
- 68 Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S., *Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer*, Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD005390. doi: 10.1002/14651858.CD005390.pub2.
- 69 E.V. Cutsem et al., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*, Annals of Oncology 27: 1386-1422, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw235



- 70 Phelip J.M., *Thesaurus National de Cancerologie Digestive, Chapitre 4, Cancer colorectal metastatique*, Feb. 2018.
- 71 G. Pascal, A. Laurent, D. Azoulay. *Stratégie oncochirurgicale de prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale*, EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif 2012;7(2):1-9 [Article 40-784].
- 72 Widmaier U1, Karrer M, Schoenberg MH., *"Fast-track" and elective, laparoscopic colo-rectal surgery*, Zentralbl Chir. 2007 Aug;132(4):342-8; discussion 348-9.
- 73 Buunen M, Veldkamp R. et al., *Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial.*, Lancet Oncol. 2009 Jan;10(1):44-52. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70310-3. Epub 2008 Dec 13.
- 74 Guerrieri M. et al., *Laparoscopic versus open colectomy for TNM stage III colon cancer: results of a prospective multicenter study in Italy*, Surg Today. 2012 Nov;42(11):1071-7. doi: 10.1007/s00595-012-0292-8. Epub 2012 Aug 19.
- 75 Zanghì A et al., *Dissemination metastasis after laparoscopic colorectal surgery versus conventional open surgery for colorectal cancer: a metanalysis*, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 May;17(9):1174-84.
- 76 Teufel A. et al., *Benefit of adjuvant chemotherapy in patients with T4 UICC II colon cancer*, BMC Cancer (2015) 15:419, doi: 10.1186/s12885-015-1404-9
- 77 DeVita, Hellman, and Rosenberg's, *Cancer. Principles & Practice of Oncology, 10th edition*, ISBN 978-1-4511-9294-0 (hardback)
- 78 Kantajian H.M., Wolff R.A., *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, third edition, ISBN 978-0-07-184794-4
- 79 K. Turaga et al., *Consensus Guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on Standardizing the Delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Patients in the United States*, Annals of Surgical Oncology, May 2014, Volume 21, Issue 5, pp 1501–1505, DOI <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3061-z>
- 80 Clark Stephen, Bob T Li, *Immuno-Oncology*, ISBN 978-1-910797-70-9
- 81 Vincent T. DeVita et al., *Cancer, Principles & Practice of Oncology*, 10th Edition
- 82 Simon Pernot et al., *Colorectal cancer and immunity: What we know and perspectives*, World J Gastroenterol. 2014 Apr 14; 20(14): 3738–3750, Published online 2014 Apr 14. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3738,
- 83 Allan Hackshaw, *Interpreting and reporting clinical trials with results of borderline significance* BMJ 2011;343:d3340 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.d3340>.







