

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL CHIRURGIE**

**ROLUL PREDICTIV AL INSTABILITĂȚII MICROSATELIȚILOR
ÎN RĂSPUNSUL LA TRATAMENTUL CU FLUOROPIRIMIDINE
PENTRU PACIENȚII CU CANCER DE COLON STADIUL II**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. BEURAN MIRCEA**

**STUDENT- DOCTORAND:
CHETROIU DIANA**

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ

1. Date de epidemiologie
2. Factori de risc implicați în carcinogeneză
 - 2.1 Factori de risc ce nu pot fi modificați
 - 2.1.1 Vârsta și sexul
 - 2.1.2 Istoricul personal de polipi adenomatoși colonici
 - 2.1.3 Istoricul personal de boli inflamatorii intestinale
 - 2.1.4 Istoricul familial de cancer colorectal sau polipi adenomatoși
 - 2.1.5 Sindroamele genetice familiale
 - 2.2 Factori de risc ce pot fi modificați
 - 2.2.1 Factori favorizanți pentru apariția neoplaziei
 - 2.2.2 Factori protectori în apariția neoplaziei
3. De la polip la cancer. Patogeneza moleculară
 - 3.1 Instabilitatea cromozomială
 - 3.2 Instabilitatea microsateiților
 - 3.3 Instabilitatea epigenetică
4. Aspecte histopatologice și imunohistochimice ale cancerului colorectal
 - 4.1 Aspecte histopatologice
 - 4.1.1 Carcinomul mucinos
 - 4.1.2 Carcinomul cu celule în inel cu pecete
 - 4.1.3 Carcinomul medular
 - 4.2 Aspecte imunohistochimice
 - 4.3. Testarea pentru statusul instabilitatii microsateiților prin PCR
 - 4.4 Testarea next-generation sequencing (NGS)
5. Markerii tumorali și biomarkerii
 - 5.1. Cu recoltare sangvină
 - 5.1.1 CEA
 - 5.1.2 CA19-9

- 5.1.3 Antigenul polipeptidic specific tisular
- 5.1.4 ADN tumoral circulant sau biopsia lichida (ctDNA)
- 5.2 Din țesut tumoral
 - 5.2.1 Testare KRAS
 - 5.2.2 Testare BRAF
 - 5.2.3 Instabilitatea microsateleților
- 6. Stadializare și prognostic
 - 6.1. Stadializarea cancerului de colon
 - 6.2. Prognosticul cancerului de colon
- 7. Aspecte clinice și de diagnostic.
- 8. Screening-ul în cancerul colorectal
 - 8.1 Screening în populația generală
 - 8.2 Screening în populația specială
 - 8.2.1 Screening pentru pacienții cu boli inflamatorii intestinale
 - 8.2.2 Screening pentru pacienții cu sindroame polipozice
- 9. Tratamentul
 - 9.1 Tratamentul chirurgical
 - 9.2 Radioterapia
 - 9.3 Chimioterapia
 - 9.3.1 Chimioterapia neoadjuvantă
 - 9.3.2 Chimioterapia adjuvantă
 - 9.3.2.1 Chimioterapia pentru stadiul I
 - 9.3.2.2 Chimioterapia pentru stadiul II
 - 9.3.2.3 Chimioterapia pentru stadiul III
 - 9.3.2.4 Tratamentul bolii metastatice
 - 9.4 Efectele adverse ale tratamentului chimioterapic
- 10. Urmărirea pacienților
 - 10.1 Monitorizarea pacienților tratați adjuvant
 - 10.2 Monitorizarea pacienților cu boală metastatică

II PARTE SPECIALĂ

1. Scopul lucrării
2. Obiectivele studiului
 - 2.1 Obiectivul principal
 - 2.2 Obiectivele secundare
3. Material și metodă
 - 3.1 Metodologia lucrării
 - 3.2 Comisia de etică
 - 3.3 Populația de studiu
 - 3.3.1 Criterii de selecție a pacienților incluși în studiu
 - 3.3.2 Status de performanță
 - 3.3.3 Definiția rezecției R0
 - 3.3.4 Stadiul II TNM
 - 3.3.5 Alte elemente importante ale buletinului histopatologic
 - 3.3.6 Deficitul de DPD
 - 3.4 Analiza imunohistochimică
 - 3.5 Consimțământul informat
 - 3.6 Culegerea datelor
 - 3.7 Inițierea tratamentului
 - 3.8 Urmărirea și evaluarea periodică a pacienților
 - 3.9 Monitorizarea efectelor adverse
 - 3.10 Evaluarea apariției recidivei
4. Prelucrarea statistică a datelor
5. Rezultatele studiului
 - 5.1 Descrierea lotului
 - 5.1.1 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al sexului și vârstei pacienților
 - 5.1.2 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al statusului microsatețiilor
 - 5.1.3 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al vârstei pacienților și statusului microsatețiilor
 - 5.1.4 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al localizării tumorii

5.1.5 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al localizării tumorii și al statusului microsateiților

5.1.6 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al stadializării tumorii și statusului microsateiților

5.1.7 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al caracteristilor histopatologice și statusului microsateiților

5.1.8 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al numărului de ganglioni examinați

5.1.9 Caracteristicile lotului din punctul de vedere al invaziei limfovaskulare, perineurale și statusul microsateiților

5.2 Datele generale de supraviețuire fără semne de boală și supraviețuire generală

5.3 Datele generale de supraviețuire fără semne de boală și supraviețuire generală rezultate în urma analizei grupului de pacienți în concordanță cu factorii de prognostic

5.3.1 Vârsta pacienților

5.3.2 Sexul pacienților

5.3.3 Localizarea tumorală

5.3.4 Tipul histopatologic

5.3.5 Gradul de diferențiere

5.3.6 Stadiul T al tumorii

5.3.7 Invazia limfovaskulară și perineurală

5.3.8 Numărul de ganglioni excizați

5.3.9 Statusul instabilității microsateiților

5.3.10 Localizarea metastazelor

6. Discuții

7. Limitele studiului

8. Concluzii

PARTE GENERALĂ

Cancerul colorectal este o cauză importantă de mortalitate și morbiditate, fiind a patra cauză de deces la nivel mondial și a doua cauză de deces prin cancer în Europa. [1] Riscul de cancer colorectal (CCR) crește după vârsta de 40 de ani, 90% dintre cazuri fiind raportate după vârsta de 50 de ani, cu un maxim de incidență între 60 și 79 de ani. [2]

Au fost descriși mai mulți factori de risc implicați în apariția cancerului colorectal.

Având în vedere că marea majoritate a cancerelor colorectale sunt sporadice, se consideră că factorii de mediu (culturali, sociali, educaționali, ocupaționali) sunt cei ce duc la apariția acestui tip de cancer, dar care ar putea fi modificați prin programe de educație a populației. În această categorie se regăsesc aproximativ 75-80% din totalul cancerelor. [3]

Restul neoplaziilor colorectale, până la 25-30% dintre acestea, sunt diagnosticate la persoane cu istoric familial. [4]

Sindroamele familiale reprezintă 5-10% dintre toate cazurile cu componentă genetică: [5]

- Polipoză adenomatoasă familială (< 1%) (PAF) cu formele sale atenuate: polipoză adenomatoasă familială atenuată (PAFA), sindromul Gardner și sindromul Turcot
- Cancere colorectale nonpolipozice ereditare (HNPCC) sau Sindromul Lynch (2%-5%)
- Polipoza asociată genei MYH (<1%) (MAP)
- Sindromul Peutz- Jeghers (PJS)

De asemenea, nu pot fi omise cazurile de istoric personal de boli inflamatorii intestinale și anume rectocolită ulcero-hemoragică și boală Crohn. [6]

Din toate aceste date, se poate concluziona ca neoplazia colorectală este o boală heterogenă, ce apare în urma interacțiunii factorilor de mediu cu cei genetici. Leziunea precursoră poate fi un adenom tubular sau tubulovilos sau un polip serat. [7] În urma modificărilor genetice și epigenetice, se poate face trecerea de la adenom la carcinom.

Neoplasmele serate sunt situate mai frecvent la nivelul colonului drept și apar ca urmare a instabilității microsateliților, a mutațiilor genei BRAF V600E sau modificări ale metilării ADN-ului la nivelul insulelor CpG. [8] Spre deosebire de toate acestea, adenomele tubulare apar ca urmare a inactivării genei supresoare tumorale APC și asocierii instabilității cromozomilor. [9]

Astfel, sunt descrise trei căi majore ce duc la carcinogeneza colonică:

1. Instabilitate cromozomială
2. Instabilitatea microsateliților
3. Instabilitatea epigenetică - fenotipul de metilare al insulelor CpG și hipometilarea ADN

Instabilitatea cromozomială este cea mai frecventă formă de instabilitate genomică, caracterizată prin modificări ale numărului de cromozomi sau prin numeroase deviații structurale. Este întâlnită în aproximativ 85% dintre cancerelor colorectale. [10]

Instabilitatea microsateliților apare în acele tumori care nu prezintă instabilitate a cromozomilor. Este caracteristica principală a sindromului Lynch, fiind întâlnită la aproximativ 15-20 % din cancerelor colorectale sporadice. [11]

În ceea ce privește instabilitatea microsateliților, mecanismul de apariție al MSI este prin inactivarea genelor de reparare ale ADN-ului (MMR) și anume - MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2, cu apariția fragmentelor de ADN aberante. Analizând numărul de zone de instabilitate, tumorile pot fi împărțite în tumori cu instabilitate microsatelitară scăzută (10-30% zone de instabilitate), așa numitele MSI-low, tumori cu instabilitate microsatelitară mare (MSI-high) (cel puțin 30% zone de instabilitate) și tumori stabile microsatelitar (MSS). [12]

În cancerelor sporadice se poate întâlni un proces de metilare aberantă a ADN-ului care duce la inactivarea genei MLH1, ceea ce duce ulterior la inactivarea genelor de reparare ale ADN. Tumorile sporadice ce prezintă instabilitatea microsateliților dezvoltă o strânsă legătură cu calea de malignizare a polipilor serati și sunt purtătoare ale mutației genei BRAF V600E. [13] Concluzia importantă este că prezența mutației BRAF V600E în tumorile asociate instabilității microsateliților exclude un sindrom Lynch.

În privința corelațiilor dintre existența tumorilor ce prezintă instabilitatea microsateliților și manifestările clinice și histologice, s-a demonstrat că aceste tumori sunt prezente la nivelul colonului proximal și mai ales la persoanele în vârstă, mai ales femei [12]; din punct de vedere histologic, ele au un bogat infiltrat limfocitar (Crohn-like), sunt de obicei tumori mucinoase, slab diferențiate. [13]

Instabilitatea epigenetică cuprinde atât reacția de hipermetilare aberantă a promotorilor cât și hipometilarea ADN-ului. Tumorile CIMP derivă din adenoame serate sesile, sunt frecvent diagnosticate la pacienții în vârstă, majoritatea femei, sunt tumori situate dis-

tal de flexura splenică și nu răspund la tratamentul cu 5FU. Histologic, tumorile sunt slab diferențiate, mucinoase, cu celule în inel cu pecete. [14]

Marea majoritate a cancerelor colorectale sunt adenocarcinoame, în proporție de peste 90%, cu originea în epiteliul glandular al mucoasei colonului și rectului. [15] Statusul MSI modifică comportamentul tumorii, astfel încât unele tumori deși sunt tumori de tip high- grade, pot avea un comportament de tip low-grade. Grading-ul este util în stabilirea prognosticului și se corelează cu caracterele histologice și modificările moleculare. [16]

Adenocarcinom mucinos este specific cancerelor nonpolipozice ereditare, deci tumorilor cu instabilitate microsatelitară (MSI-H). Aceste tumori vor avea un comportament de tip low-grade. Spre deosebire de acestea, tumorile stabile microsatelitar (MSS), dar cu componentă mucinoasă vor avea un comportament de tip high-grade. [17]

Spre deosebire de tumorile gastrice, la nivelul colonului sunt rar întâlnite tumori cu celule în inel cu pecete (<1%). Prognosticul acestor tumori este nefavorabil, având un comportament de tip high-grade. Totuși, dacă tumorile prezintă instabilitatea microsateliților (MSI-H), atunci comportamentul va fi de tip low- grade. [18]

Carcinomul medular este o forma de cancer colonic extrem de rară. Este prezent în tumorile MSI-H, schimbându-le astfel comportamentul și prognosticul, devenind tumori cu prognostic favorabil, în ciuda histologiei nediferențiate. [17]

Din punct de vedere imunohistochimic, cancerul colorectal poate fi corect diagnosticat prin marcarea cu citocheratinele (CK) 7, 20 și citocheratina CDX2. [19] Testarea imunohistochimică este necesară pentru a face diferența între un cancer de colon sporadic și un cancer de colon dezvoltat în cadrul unui sindrom familial, așa cum este sindromul Lynch.

Există totuși situații când statusul instabilității microsateliților nu poate fi stabilit prin imunohistochimie, situație în care trebuie confirmată prin analiza PCR. Analiza prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) compară ADN-ul extras din țesutul tumoral cu cel extras din țesutul normal colonic, din punctul de vedere al prezenței microsateliților, printr-un proces de electroforeză capilară.

Diagnosticul în cancerul de colon se stabilește: clinic, biologic și imagistic. Colonoscopia rămâne cel mai important test pentru diagnosticul cancerului colorectal. Sigmoido-

scopia este și ea o opțiune viabilă. Analiza computer- tomografică reprezintă o metodă utilă și recomandată de stadializare a bolii.

Stadializarea cancerului de colon are rol în determinarea prognosticului, dar și în realizarea planului de tratament și monitorizare. Stadializarea actuală în cancerul de colon se face conform AJCC Cancer Staging Manual, editia a 8-a.

Un aspect ce nu poate fi neglijat când se discută despre cancerul colorectal este screening-ul. Se recomandă inițierea screening - ului la vârsta de 45 de ani și menținerea acestuia până la vârsta de 75 de ani pentru persoanele fără antecedente personal patologice sau heredocolaterale din sfera neoplazică. [20]

Colonoscopia rămâne cel mai important test pentru screening-ul cancerului colorectal. Sigmoidoscopia rămâne opțiunea valabilă mai ales în cazul persoanelor care refuză colonoscopia. Recomandarea, în acest caz, este de a se repeta procedura o dată la 5 ani, însoțită de testul pentru hemoragii oculte, dacă nu au fost descoperite formațiuni tumorale. [21]

Depistarea hemoragiilor oculte în scaun se poate realiza prin două tipuri de teste: imunocromatografice (FOBT) sau imunohistochimice (FIT). În cazul unui test cu rezultat pozitiv, se recomandă efectuarea colonoscopiei.

Analiza ADN a materiilor fecale (mt-sDNA) are o sensibilitate de peste 90% în determinarea CCR. Se recomandă repetarea testului la un interval de 3 ani. Pozitivarea testului impune efectuarea unei colonoscopii.

Metoda de elecție pentru efectuarea screening-ului la pacienții cu boli inflamatorii intestinale este colonoscopia ce ar trebui efectuată în perioadele de remisiune ale bolii, de preferat cromoendoscopia cu endomicroscopie confocală sau cu autofluorescență. [22] Recomandările privind intervalul dintre colonoscopii este de 1-2 ani în funcție de prezența leziunilor displazice. [23]

Sindroamele polipozice ereditare recunoscute pentru creșterea riscului de cancer colorectal la pacienții tineri sunt: polipoza adenomatoasă familială (FAP), polipoza adenomatoasă familială atenuată (AFAP) și polipoza asociată mutației MUTYH (MAP). Colonoscopia este singura opțiune de screening pentru acești pacienți. Se recomandă evaluare endoscopică la 2 ani. [24]

Tratamentul cancerului de colon este complex, impunând prezența unei comisii multidisciplinare formată din medic chirurg, anatomopatolog, oncolog medical, radiolog. Primul pas îl reprezintă totuși rezecția chirurgicală în limite oncologice a formațiunii tumorale și a ganglionilor limfatici regionali, cu viză curativă, în boala localizată.

Principiile tratamentului chirurgical cu viză curativă în cancer sunt:

- rezecția completă a formațiunii tumorale în limite oncologice
- evaluarea rutelor posibile de invazie locoregională (limfatice, venoase, intramurale sau prin extensie directă locală) și exereza completă a acestora; limfadenectomie regională
- prevenirea diseminării intraoperatorii a celulelor tumorale - se izolează tumorile ce depășesc seroasa, se ligaturează pediculul vascular - valabil pentru colonul stâng și ligatură proximal și distal de tumoră
- restabilirea continuității tubului digestiv (când este posibil). [25]

Tehnica “no- touch isolation tehnicque” ce presupune per-primam ligatura vaselor ce deserveșc segmentul de colon afectat. S-a dovedit astfel că scade atât incidența metastazelor hepatice cât și a diseminării locale a celulelor neoplazice. [26]

Tehnica laparoscopica este non-inferioară rezecției clasice cu rate de supraviețuire generală, recurentă sau supraviețuire fără semne de boală similare. În plus, în grupurile de pacienți operați laparoscopic, complicațiile postoperatorii și perioada petrecută în spital au fost mai reduse. [27]

Radioterapia se poate folosi împreună cu chimioterapia cu 5FU concomitentă în cancerul de colon avansat T4 sau în cazul tumorilor recidivate la care nu se poate reintervenii chirurgical sau în cazul pacienților inoperabili din cauza comorbidităților.

Chimioterapia neoadjuvantă este recomandată pentru convertirea la rezecabilitate a tumorilor mari T4b. Regimurile preferate sunt FOLFOX sau CAPEOX.

Chimioterapia adjuvantă se stabilește postoperator în funcție de stadiul bolii și comorbiditățile pacientului. Chimioterapicele folosite sunt flouropirimidine și săruri de platină (Oxaliplatin).

Pentru cancerle de colon stadiul I nu se recomandă de rutină chimioterapie adjuvantă, în acest caz rezecția chirurgicală în limite oncologice fiind considerată curativă.

Pentru cancerul colorectal stadiul II nu există un consens în privința tratamentului adjuvant. Se consideră că beneficiază de chimioterapie pacienții cu cancer de colon stadiul II, cu tumori MSS și cu cel puțin un factor de risc pentru recidivă:

- Tumori T4, în special acele tumori ce au produs obstrucție sau perforație
- Tumori slab diferențiate (nu este valabil și pentru tumorile MSI-H)
- Invazia limfovasculară sau perineurală
- Mai puțin de 12 ganglioni examinați [28]

În ceea ce privește regimul de chimioterapie, recomandarea este pentru folosirea flouropirimidinelor. Tratamentul pentru pacienții cu cancer de colon stadiul II, cu tumori MSI-H nu aduce beneficiu, dar nici nu impactează într-un mod negativ DFS și OS, beneficiul fiind evident la pacienții cu tumori MSS. [29]

Tratamentul cancerului de colon stadiul III este bazat pe combinația dintre flouropirimidine și săruri de platină. Durata tratamentului este între 3 și 6 luni funcție de stadiul T al tumorii.

Recomandările privind supravegherea pacientului cu cancer de colon au la bază observațiile conform cărora riscul de recidivă este maxim în primii 3 ani după tratament. Astfel, metodele propuse pentru supravegherea pacienților sunt: examenul clinic, dozare markerul tumoral - CEA, colonoscopia și examinarea imagistică computer tomografică.

La pacientul cu boala metastatică, trebuie avute în vedere două situații:

1. boala metastatică ce poate fi rezecată per primam (rezeecție R0)
2. boala metastatică nerezecabilă pentru care se va iniția chimioterapie paliativă

Pentru pacienții cu boala metastatică, dar cu potențial de curabilitate, se recomandă evaluarea cazului în cadrul comisiei multidisciplinare și intervenția chirurgicală dacă se consideră că se poate realiza rezeecție de tip R0. În acest scop, se recomandă inițierea chimioterapiei neoadjuvante pe bază de 5FU, irinotecan sau oxaliplatin la care se poate adăuga terapie biologică. Metastazectomia hepatică trebuie făcută în cel mai scurt timp posibil din momentul inițierii tratamentului neoadjuvant. Tratamentul adjuvant nu aduce un beneficiu pe supraviețuire, ci doar pe intervalul liber de boală. [30]

În cazul în care metastazele hepatice nu pot fi rezecate, se pot încerca metode locale: radioterapie stereotactică (SBRT), chemoembolizare arterială transhepatică (TACE), ra-

dioembolizare, ablație cu radiofrecvență sau cu microunde, crioablație, injectare percutanată de alcool sau electrocoagulare.

Boala metastatică nerezecabilă impune inițierea chimioterapiei cu regimurile cunoscute FOLFOX sau FOLFIRI la care se adaugă terapia biologică în funcție de prezența sau nu a mutațiilor genei RAS.

Imunoterapia a fost aprobată începând cu linia a doua de tratament, pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic ce prezintă tumori instabile microsatelitar (MSI-H) sau tumori cu deficiența genelor de reparare a ADN-lui (dMMR). S-a dovedit că aceste tumori au o încărcătură mutațională (TMB) importantă, ce determină formarea de neoantigene, ducând la o imunogenicitate tumorală crescută. Aproximativ 5% dintre tumorile metastatice prezintă dMMR și sunt susceptibile pentru imunoterapie. [31]

Monitorizarea pacienților cu boală metastatică se face conform recomandărilor ghidurilor de specialitate și constă în examen clinic, evaluare imagistică computer tomografică și dozare markeri tumorali.

Tratamentul chimioterapic este reputat a avea numeroase efecte adverse. Acestea sunt împărțite pe 5 grade conform CTCAE, gradul 5 fiind reprezentat de decesul pacientului din cauza reacției adverse.

Scopul actualei lucrări de cercetare este evaluarea răspunsului la tratamentul cu fluoropirimidine al pacienților diagnosticați cu cancer de colon stadiul II în funcție de statusul instabilității microsateliților (tumori instabile microsatelitar - MSI-H sau tumori stabile microsatelitar - MSS).

Studiul de față a avut următoarele obiective principale:

- stabilirea supraviețuirii fără semne de boală la 3 ani (DFS = disease free survival)
- evaluarea supraviețuirii generale la 3 ani (OS= overall survival)

Obiectivele secundare au fost:

- evaluarea factorilor de prognostic nefavorabil pentru pacienții cu cancer de colon stadiul II TNM

- stabilirea rolului și importanței testării imunohistochimice pentru evaluarea statusului instabilității microsateliților pentru tumorile de colon stadiul II și individualizarea tratamentului în vederea aplicării conceptului de medicină personalizată

- evaluarea și compararea eficacității terapeutice în funcție de modificările genetice/epigenetice

- evaluarea pacienților din punctul de vedere al indicatorilor de supraviețuire pentru evitarea tratamentului excesiv

Actuala lucrare de cercetare a fost realizată pe baza cazuisticii din Departamentul de Oncologie Medicală, Medicină Internă III și Chirurgie Generală din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București. A fost proiectat un studiu prospectiv, intervențional, cu două brațe. În primul braț au fost incluși 74 de pacienți cu cancer colorectal stadiul II TNM. În al doilea braț, s-a regăsit grupul de control format din 56 de pacienți cu cancer colorectal stadiul II TNM monitorizați anterior în cadrul Compartimentului de Oncologie.

Studiul primit avizul Comisiei de Etică a Spitalului Universitar de Urgență București. Populația avută în vedere a fost reprezentată de pacienții diagnosticați cu cancer colon ce s-au prezentat în Departamentul de Oncologie Medicală a SUUB în intervalul 1 octombrie 2014- 1 octombrie 2016.

În vederea inițierii studiului, a fost elaborată o listă utilă pentru selecția pacienților, ce a inclus atât criteriile de includere (vârsta peste 18 ani, diagnostic de adenocarcinom colon stadiul II (conform TNM) operat, rezecție R0, analiza imunohistochimică, pacient cooperant, status de performanță bun (ECOG 0-1)), cât și cele de excludere (status de performanță ECOG 3, alte neoplazii asociate, infecție HIV/SIDA sau hepatite acute/cronice active, tuberculoză pulmonară activă, insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic sau AVC ischemic/hemoragic în ultimele 6 luni, pacienți cu polipoză adenomatoasă familială, reacție alergică la fluoropirimidine, deficit de enzimă DPD)

Au fost incluși pacienți cu status de performanță bun, scor ECOG 0- 1.

Rezecția R0 a fost definită conform recomandărilor American Joint Committee on Cancer din 1977 prin lipsa tumorii reziduale la analiza microscopică. În rezecția R0 sunt incluse marginile de rezecție și ganglionii limfatici aferenți.

Conform clasificării TNM, stadiul II de cancer colorectal este caracterizat prin prezența formațiunii tumorale ce invadează peretele colonic, fără implicarea ganglionilor limfatici. Stadiul II este subîmpărțit în IIA (T3N0), IIB (T4aN0) și IIC (T4bN0)

Invazia limfovasculară este definită ca prezența celulelor tumorale la nivelul spațiului endotelial - vase limfatice sau vase de sânge. Invazia perineurală se referă la prezența celulelor tumorale în spațiul din jurul fibrelor nervoase ce se găsesc în jurul tumorii.

Pentru analiza imunohistochimică s-a utilizat blocul de parafină rezultat în urma prelucrării materialului tumoral excizat. Materialul tumoral a fost analizat pentru prezența sau absența proteinelor genelor de reparare ale ADN-ului.

După obținerea avizului Comisie de Etică, fiecare pacient care a întrunit criteriile de includere în studiu, a semnat în cunoștință de cauză consimțământul informat de participare la studiu, în două exemplare.

Datele au fost colectate în momentul prezentării pacientului în Departamentul de Oncologie Medicală, după intervenția chirurgicală și eliberarea rezultatului anatomopatologic și au fost ulterior introduse într-o bază de date necesară pentru analiza statistică.

Pacienții au inițiat tratamentul chimioterapic cu Capecitabină (5-FU sub formă de comprimate orale) sau 5-FU sub formă de perfuzie endovenoasă.

Atât pacienții incluși în tratament cât și cei din grupul martor au fost urmăriți conform protocoalelor de monitorizare aprobate de Societatea Europeană de Oncologie Medicală.

Investigațiile de laborator au fost efectuate la inițierea tratamentului, dar și înainte de fiecare ciclu de tratament. După terminarea tratamentului chimioterapic, pacienții au fost chemați pentru vizitele de monitorizare conform graficului de vizite astfel: la 3 luni, la 6 luni, la 12 luni, la 24 luni.

Pacienții au fost monitorizați pentru apariția recidivei atât locală cât și sistemică.

Pacienții au fost monitorizați pentru apariția efectelor adverse la chimioterapie atât pe perioada tratamentului, cât și după terminarea acestuia conform CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ediția 2009.

Datele culese de la pacienții incluși în studiu au fost introduse într-o bază de date, folosind programul Microsoft Office Excel. Pornind de la această bază de date, a fost realizată analiza statistică cu ajutorul softului STATA 13/MP (StataCorp LLC US). A fost folosit testul Chi pătrat pentru compararea mărimilor calitative. Pentru compararea mai multor grupe, a fost utilizată analiza ANOVA. Pragul semnificației statistice a fost $p < 0.05$. Datele de supraviețuire au fost reprezentate cu ajutorul curbei Kaplan-Meier.

Dintre cei 74 de pacienți înrolați în studiu, s-a evidențiat predominanța sexului masculin astfel: 54.05% bărbați și 45.95 % femei. Un raport asemănător a fost înregistrat și în grupul de pacienți martor - 55.36% bărbați versus 44.64% femei.

Legat de vârsta pacienților, cel mai tânăr pacient înrolat în studiu a avut 37 de ani, iar cel mai în vârstă 76 de ani, cu o medie a vârstei de 56.5 ani

În grupul pacienților chimiotratați, 11 pacienți au avut tumori MSI-H (14.86%), iar 63 au avut tumori MSS (85.13%). În grupul de control, dintre cei 56 de pacienți, 16% au fost diagnosticați cu tumori MSI-H și 83.93% cu tumori MSS.

Dintre cele 34 de cazuri de cancer de colon diagnosticate la femei, 7 cazuri au fost tumori MSI-H (20.58%), iar restul au fost tumori MSS - 27 de cazuri (79.42%). Dintre tumorile diagnosticate la bărbați, doar 10% (4 cazuri) au fost MSI-H, iar restul de 90% (36 cazuri) au fost tumori MSS - p fără semnificație statistică. ($p=0.290$)

În grupul martor, în rândul femeilor, s-au înregistrat 6 cazuri de tumori MSI-H și 19 tumori MSS. În rândul bărbaților, s-au diagnosticat 3 tumori MSI-H și 28 de tumori MSS.

În ceea ce privește localizarea tumorii, în grupul de studiu, 31 formațiuni tumorale (41.89%) au fost la nivelul colonului drept și 43 (58.11%) la nivelul colonului stâng. Aceeași pondere s-a menținut și în grupul martor, unde au predominat tumorile de la nivelul colonului stâng - 57.14%, față de tumorile localizate la nivelul colonului drept - 42.86%.

Dintre tumorile localizate la nivelul colonului drept, 8 pacienți au prezentat tumori MSI-H, iar 23 au prezentat tumori tip MSS. Este mai mare procentul de tumori MSI-H la nivelul colonului drept decât la nivelul colonului stâng (72.73% vs 27.27%). În același timp, este mai mare procentul tumorilor MSS la nivelul colonului stâng față de colonul drept (63.49% vs 36.51%), dar cu un p fără semnificație statistică ($p=0.057$)

Din punctul de vedere al stadializării tumorilor, în grupul de studiu au predominat pacienții cu tumori T4a (51.34%), urmați de pacienți cu tumori stadializate T3 (28.38%) și apoi tumori T4b (20.27%). Aproximativ aceeași pondere s-a înregistrat și în grupul de control, unde 50% dintre pacienți au fost diagnosticați cu tumori T4a, 28.57% cu tumori T3 și 21.43 % tumori T4b. În grupul martor, în rândul pacienților cu tumori MSI-H s-a înregistrat un număr egal de tumori local avansate (T4a și T4b) și anume 44.44%. În grupul

martor, cu tumori MSS, au predominat tumorile T4a (51.06%), apoi tumorile T3 (31.91%).

Pacienții cu status MSI-H au avut preponderent tumori avansate local - T4b (54.55%) sau tumori T4a (27.27%). Au fost diagnosticate doar 18.18% tumori T3. În grupul pacienților cu tumori stabile microsatelitar, au predominat tumorile T4a (55.56%) și T3 (30.16%), mai puțin tumorile T4b (14.29%). Datele legate de corelația dintre stadiul tumorii și statusul stabilității microsatelitare au înregistrat un p semnificativ statistic ($p < 0.05$)

Dintre pacienții cu tumori MSI-H, 27.27% au fost diagnosticați cu adenocarcinom de tip mucinos, iar 72.73% dintre pacienții cu tumori MSI-H au prezentat la analiza histopatologică tumori de tip adenocarcinom convențional. Prin comparație, 6.35% dintre pacienții cu tumori MSS au avut diagnosticul histopatologic de adenocarcinom mucinos, la aceștia predominând tumorile colonice de tip adenocarcinom conventional - 93.65%. Tipul histopatologic a fost corelat cu statusul microsateliților, corelația având semnificație statistică ($p = 0.029$).

În cazul pacienților cu tumori instabile microsatelitar, au predominat tumorile de tip G2 (54.55%) și G3 (36.35%). Procentul tumorilor G1 a fost de doar 9.09%.

Tumorile stabile microsatelitar au fost tumori bine sau moderat diferențiate, procentul celor slab diferențiate fiind mai mic. Astfel, 69.84% au fost tumori de tip G2, iar 15.87% au fost tumori de tip G1. Procentual, au fost înregistrate 14.29% tumori de tip G3. Datele înregistrate din punctul de vedere al grading-ului sunt fără semnificație statistică ($p = 0.156$).

Dintre pacienții cu tumori instabile microsatelitar ce au primit tratament, 54.55% au avut sub 12 ganglioni excizați, iar 45.45% peste 12 ganglioni excizați/analizați. În grupul martor a predominat situația cu peste 12 ganglioni examinați (la 63.49% dintre pacienți). Datele nu au avut semnificație statistică ($p = 0.606$)

22.97 % dintre pacienții tratați cu fluoropirimidine au prezentat invazie limfovaculară sau perineurală. Aproximativ același procent a fost înregistrat și la pacienții aflați în grupul martor (23.21%). Dintre pacienții cu tumori MSI-H tratați cu fluoropirimidine, 36.36% au prezentat invazie limfovaculară. Aproximativ același procent a fost înregistrat și la pacienții cu tumori MSI-H din grupul martor (33.33%).

Dintre pacienții cu tumori stabile microsatelitar 20.63% au prezentat invazie limfo-vasculară în rândul pacienților tratați cu 5FU și 21.28 % în rândul martorilor.

Legat de recidiva cancerului colorectal în grupul de studiu, 22 de pacienți (29.73%) au avut recidivă locoregională sau la distanță documentată în perioada de follow-up. Procentul înregistrat în grupul martor a fost de 33.93%, fără p cu semnificație statistică. Din punctul de vedere al datelor de supraviețuire fără semne de boală, media în rândul pacienților tratați a fost de 28.54 luni, iar în rândul martorilor, de 27.96 luni, cu un p fără semnificație statistică ($p= 0.7859$)

Pe parcursul perioadei de urmărire au decedat 21% dintre pacienții din grupul de pacienți ce au primit tratament și 28.57% dintre pacienții din grupul martor. În privința supraviețuirii generale, curba Kaplan Meier arată un discret beneficiu de supraviețuire pentru pacienții tratați cu fluoropirimidine față de pacienții din grupul martor, dar cu p fără semnificație statistică ($p= 0.43$). Beneficiul pentru intervalul liber de boală pare a fi în favoarea pacienților tineri în primii doi ani de urmărire, ca apoi curba să se inverseze discret în favoarea pacienților cu vârsta medie peste 62 de ani.

În rândul pacienților de sex masculin, beneficiul de supraviețuire fără recidivă pare a fi pentru pacienții de sex masculin din grupul martor, dar fără a se înregistra un p semnificativ statistic ($p= 0.1996$). Prognosticul nefavorabil s-a înregistrat pentru pacientele din grupul martor, observându-se din analiza curbei Kaplan-Meier o recidivă rapidă, în primele 10 luni de urmărire.

Rezultatul analizei a arătat ca au prognostic mai bun pacienții cu tumori localizate la nivelul colonului stâng, atât cei tratați cât și cei ce nu au primit chimioterapie adjuvantă. Dintre cei 31 de pacienți cu tumori localizate la nivelul colonului drept, 12 au prezentat boala progresivă (38.7 %), față de 10 pacienți cu adenocarcinom de colon stâng, la care a fost pusă în evidență recidiva bolii (23.25 %).

Din totalul pacienților incluși în studiu, 7 pacienți au fost diagnosticați cu adenocarcinom de tip mucinos (9.46%). Dintre aceștia, 3 pacienți au înregistrat boala progresivă. Rezultatul nu are semnificație statistică din cauza numărului mic de pacienți.

Dintre tumorile G3, 9 tumori au fost stabile microsatelitar, iar 4 au fost asociate cu instabilitatea microsateliților. Dintre tumorile slab diferențiate, la 5 pacienți s-a înregistrat progresie (38.46%).

Gradul de diferențiere tumorală se corelează semnificativ statistic atât cu supraviețuirea fără semne de boală, cât și cu supraviețuirea generală ($p < 0.05$).

În studiul actual, au avut o evoluție bună pacienții cu tumori de tip G1 sau G2 care au primit chimioterapie. Gradul de diferențiere se corelează cu statusul instabilității microsateliților și supraviețuirea fără reluarea de evoluție a bolii. Astfel, dintre cele 13 tumori G3, nu s-a înregistrat nicio progresie la pacienții cu tumori MSI-H. Tumorile MSS G3 au cel mai mare risc de recidivă, lucru confirmat și de analiza datelor actuale.

Dintre pacienții incluși în studiu care au evoluat spre boală metastatică, aceasta a fost evidențiată doar la 2 dintre cei 21 de pacienți cu tumori T3 (9.52%) și la 10 dintre cei cu tumori T4a (26.31%). Rata cea mai mare de progresie a bolii a fost înregistrată la pacienții cu tumori T4b - 66.6%. Pacienții cu tumori T3, atât cei tratați cu 5FU cât și cei care nu au primit tratament, au avut supraviețuirea cea mai bună. Rezultatele au avut semnificație statistică cu un $p < 0.0001$.

În cadrul studiului, 22.97 % dintre pacienți au prezentat la analiza histopatologică a piesei de rezecție invazie limfovaculară sau perineurală (17 pacienți). Dintre aceștia, 9 pacienți (52.94%) au evoluat spre boală metastatică. (p semnificativ statistic $p < 0.0001$).

În studiul actual, numărul scăzut de ganglioni excizati (mai puțin de 12 ganglioni) s-a corelat cu o rată de recidivă mai mare (p semnificativ statistic $p < 0.05$). Dintre cei 74 de pacienți, 39.19% au avut evidențiat în raportul histopatologic mai puțin de 12 ganglioni analizați. Dintre aceștia, 15 pacienți au evoluat spre boală metastatică.

Dintre cei 22 de pacienți cu boală recidivată, 3 pacienți au avut tumori de tip MSI-H iar 19 tumori MSS. Mediana de supraviețuire fără recidiva bolii pentru pacienții tratați și diagnosticați cu tumori MSS a fost de 28.37 luni, iar pentru pacienții cu tumori MSI-H de 29.55 luni. În grupul martor, mediana de PFS pentru pacienții cu tumori MSS a fost de 27.13 luni, iar pentru pacienții cu tumori MSI-H de 32.33 luni.

Pacienții cu tumori MSI-H au înregistrat o supraviețuire generală minimă de 16 luni, iar cei cu tumori MSS de 10 luni. Datele au fost diferite în grupul martor unde OS a fost mai mare pentru pacienții cu tumori MSS față de cei cu tumori MSI-H (18 luni vs. 15 luni) dar fără un p semnificativ statistic ($p = 0.9194$).

În cazul apariției metastazelor, supraviețuirea a fost mult redusă pentru pacienții cu încărcătură tumorală importantă, date cu semnificație statistică ($p < 0.0001$).

În grupul pacienților cu tumori dMMR tratați cu 5FU, 72.73% nu au fost diagnosticați cu reluare de evoluție, spre deosebire de grupul pacienților cu tumori pMMR, unde procentul a fost de 69.84%. Procentul cel mai mare de recidivă la distanță a fost înregistrat în grupul pacienților fără tratament cu fluoropirimidine (26.98%), cu 8 procente mai mare decât în grupul pacienților cu tumori instabile microsatelitar tratați (18.18%)

Discuțiile care se impun în urma analizelor statistice, la finalul acestui studiu sunt legate de implicațiilor administrării tratamentului adjuvant cu fluoropirimidine în funcție de statusul instabilității microsateliților, raportate prin valorile intervalul liber de boală (DFS) și supraviețuirea generală (OS) la 3 ani, comparativ între grupul de pacienți tratați cu 5FU și grupul martor. De asemenea, s-a avut în vedere analizarea și validarea pentru cele două grupuri de pacienți a unor factori de prognostic evidențiați în literatură și studiile de specialitate.

Dintre cei 74 de pacienți incluși în studiu, 14.86% au avut **tumori MSI-H** (11 pacienți) iar 85.14% (63 pacienți) **tumori MSS**. În grupul martor, au fost 16 % tumori MSI-H (9 pacienți) și 83.93% tumori MSS (47 pacienți). Într-adevăr, în ceea ce privește cancerile de colon sporadice, numeroasele date din literatură și studiile clinice arată că aproximativ 15% dintre tumori exprimă instabilitatea microsateliților, restul fiind tumori stabile microsatelitar .

Legat de **sexul** pacienților, în populația de studiu au predominat bărbații, fiind de 1.17 ori mai mulți decât femeii în grupul de studiu. În grupul martor a fost aproximativ același raport (de 1.24 ori mai mulți bărbați decât femeii). În grupul de pacienți cu tumori MSI-H au fost de 1.75 ori mai multe femei decât bărbați, confirmându-se astfel datele care arată că tumorile de colon MSI-H sunt mai frecvente în rândul femeilor. [32] Aceeași situație s-a menținut și în grupul de control.

În ceea ce privește **localizarea tumorilor colonice**, au predominat tumorile localizate la nivelul colonului stâng (58.11% față de 41.89%). Tumorile dMMR sunt mai frecvente la nivelul colonului drept față de colonul stâng unde se evidențiază mai frecvent tumori MSS (72.72 % față de 27.27%). Și în grupul de control s-a menținut același raport. Rata de recidivă a fost mai mare pentru tumorile cu localizare la nivelul colonului drept față de tumorile situate la nivelul colonului stâng.(54.54% vs 45.45%), fiind raportat că tumorile distale, după unghiul Treitz, au o rată de recidivă mai mică și o supraviețuire mai

bună față de tumorile localizate la nivelul colonului drept [33], situație ce se regăsește și în studiul nostru.

Stadiul T al tumorii este recunoscut ca fiind un factor de prognostic independent de statusul de instabilitate al microsateleților. Astfel, tumorile T3 au prognosticul cel mai bun, în timp ce tumorile de tip T4b au un prognostic nefavorabil, în ciuda unei terapii corecte. În studiul actual au predominat tumorile de tip T4a (38%), urmate de tumorile T3 (21%) și tumori T4b (15%). În grupul pacienților cu tumori instabile microsateleitar, au fost mai frecvente tumorile T4 (fie T4a, fie T4b) și doar două cazuri de tumori T3, date cu semnificație statistică. (**p< 0.0001**)

În privința **progresiei bolii și stadiului tumorii T**, au progresat 9.52% dintre pacienții cu tumori T3, 26.31% dintre pacienții cu tumori T4a și 66.6% dintre pacienții cu tumori T4b. Dintre pacienții cu tumori MSI-H au progresat doar 3 pacienți, doi pacienți cu tumori T4b și un pacient cu tumoră T4a. De menționat că aceștia au avut și alți factori de prognostic nefavorabil, cum ar fi invazia limfovaculară/ perineurală sau mai puțin de 12 ganglioni limfatici excizați. Analiza statistică a arătat că aceste date au semnificație statistică cu **p< 0.05**.

În ceea ce privește **gradul de diferențiere al tumorii**, în lotul de pacienți au predominat tumorile moderat diferențiate, în proporție de 67.57%, urmate ca frecvență de tumorile G3 (17.57%) și apoi tumorile G1 (14.86%). În grupul de pacienți martor, au fost frecvente tumorile G2 (64.29%) urmate ca frecvență de tumori G1 (23.21%) și apoi tumori G3 (12.5%).

Tumorile bine diferențiate au fost rar diagnosticate în grupul de pacienți cu tumori instabile microsateleitar (9%). În grupul de pacienți cu tumori stabile microsateleitar, procentul a fost mai mare în favoarea grupului cu tumori bine diferențiate (15.87% pacienți cu tumori G1 și 14.29% pacienți cu tumori G3). Același raport procentual a fost și în grupul martor.

Gradul de diferențiere tumorală reprezintă un factor de prognostic în supraviețuirea fără semne de boală, lucru confirmat de analiza statistică, cu un **p= 0.0353**. Astfel, OS a fost mai bun pentru pacienții cu tumori G1 sau G2 și nefavorabil pentru pacienții cu tumori G3. În același timp, **gradul de diferențiere G este corelat cu statusul MSI**, nefiind un factor independent cum este stadiul tumorii. În grupul de pacienți tratați

niciun pacient cu tumora MSI-H și tumoră G3 nu a progresat. Nu se cunoaște exact de ce se întâmplă acest lucru. Supoziția este că în cazul acestor tumori, sunt sintetizate proteine modificate ce sunt recunoscute de organism și duc la declanșarea unei importante reacții imunologice din partea organismului, ceea ce ar explica și apariția infiltratului inflamator. [34]

Din punctul de vedere al **analizei histopatologice** a specimenelor tumorale rezecate, 90.54% dintre tumori au fost de tip adenocarcinom de tip convențional, iar 9.46% (7 tumori) au fost de tip adenocarcinom mucinos, corelat de altfel cu gradul de diferențiere G3 (la 5 din cele 7 tumori mucinoase).

Când adenocarcinomul de tip mucinos se corelează cu tumorile de tip MSI-H (în studiul de față 27.7% dintre pacienții cu tumori MSI-H au prezentat adenocarcinom de tip mucinos), prognosticul a fost favorabil, fără progresie locală sau la distanță, cu semnificație statistică (**p= 0.029**). Dintre pacienții cu tumori pMMR, 6.35% au prezentat adenocarcinom mucinos, 50 % dintre aceștia înregistrând apoi progresie la distanță.

Un factor predictiv pentru supraviețuirea pacienților este **invazia limfovaculară și/ sau perineurală**, demonstrată ca fiind factor predictiv independent de statusul instabilității microsateliților. În studiu, 17 pacienți din grupul de pacienți tratați (22.97%) și 13 pacienți din grupul martor (23.31%) au prezentat invazie limfovaculară sau perineurală. Procentul invaziei a fost mai mare în rândul pacienților cu tumori MSI-H, dar fără semnificație statistică. În ceea ce privește progresia bolii, acestea au fost în favoarea pacienților fără invazie limfovaculară sau perineurală decelabile, cu un p semnificativ statistic **p< 0.0001**. Datele de supraviețuire au fost nefavorabile pentru pacienții din grupul martor

În ceea ce privește **numărul de ganglioni excizați**, 60.81 % dintre pacienții ce au primit tratament au avut peste 12 limfoganglioni excizați, procent în concordanță cu datele din alte studii clinice [35]. Procentul în grupul martor a fost de 57.81%. Dintre cei 22 de pacienți care au înregistrat recidiva bolii, 15 dintre aceștia prezentau un număr redus de ganglioni excizați (< 12 ganglioni) (68% dintre cazuri).

Astfel, atât intervalul liber de boală, cât și supraviețuirea generală au fost reduse pentru pacienții cu număr mic de ganglioni excizați, cu sau fără tratament adjuvant, date semnificative statistic (**p< 0.05**)

Se ridică aici două probleme importante: experiența medicului chirurg, esențială în efectuarea unei intervenții chirurgicale cât mai atente și în conformitate cu recomandările ghidurilor de specialitate cât și problema substadializării acestor pacienți, care în aceste condiții nu primesc tratamentul adecvat, având astfel un risc crescut de recidivă locală sau la distanță.

Recidiva bolii a apărut la 29.73% dintre pacienți. Apariția recidivei a fost corelată cu factorii de risc menționați și validați anterior: invazia limfovasculară și perineurală, numărul de ganglioni excizați, tipul histopatologic al tumorii, gradul de diferențiere tumorală, stadiul T al tumorii. Dintre cei 22 de pacienți care au progresat, doar 3 au fost pacienți cu tumori MSI-H, iar 19 cu tumori MSS. Supraviețuirea minimă pentru pacienții cu tumori MSI-H a fost de 16 luni, iar pentru pacienții cu tumori MSS, de 10 luni.

Legat de datele de supraviețuire, este de menționat că 72.7 % dintre pacienții de studiu, tratați cu fluoropirimidine, având tumori MSI-H au supraviețuit la 3 ani fără semne de boală. 90.9% dintre pacienții cu tumori MSI-H trăiau la încheierea perioadei de urmărire. În grupul de control, 88.8% dintre pacienții cu tumori MSI-H nu aveau semne de recidivă la 3 ani, iar 100% dintre aceștia erau în viață.

Dintre pacienții cu tumori MSS, 70% dintre pacienți au supraviețuit fără semne de recidivă la 3 ani, iar 74.6% erau în viață la 3 ani. În grupul de control, 60.71% dintre pacienții cu tumori MSS au supraviețuit la 3 ani fără semne de boală, iar în viață erau 68%.

Limitările acestui studiu provin în primul rând din faptul că acest studiu s-a desfășurat pe o perioadă scurtă de timp din punctul de vedere al datelor de supraviețuire generală și anume 3 ani. Informațiile obținute nu pot fi generalizate având în vedere că toți pacienții incluși în studiu provin într-un singur centru- Spitalul Universitar de Urgență București.

Având în vedere că studiul s-a desfășurat într-un spital de urgență, este posibil ca aceasta să limiteze numărul pacienților cu cancer de colon incipient (stadiul II), să predominie tumorile local avansate sau să predominie pacienții cu cancer de colon stadiile III sau IV. O altă limitare a studiului vine din numărul relativ mic de pacienți cu cancer de colon stadiul II MSI-H (11 pacienți vs 63 pacienți cu cancer de colon stadiul II MSS) înrolați în acest studiu. Evident, diferențele numerice provin din procentul redus de cazuri de tumori MSI-H raportate în literatură, dar și diagnosticate în acest studiu - aproximativ 15%.

Dezideratul este de aprofundare a acestor date prin continuarea studiilor clinice cu această temă, crescând numărului de pacienți cu cancer de colon stadiul II înrolați în studii și includerea mai multor clinici de chirurgie, din mai multe spitale, pe o perioadă mai lungă de timp și cu o urmărire mai îndelungată, ceea ce ar permite generalizarea și raportarea datelor.

Concluziile studiului rezultă din analiza statistică a datelor lotului de pacienți.

Unele rezultate obținute au avut valoare statistică, ce a validat importanța datelor obținute.

- În lotul de studiu a fost inclus un număr de 74 de pacienți cu cancer de colon stadiul II, dintre care 14.86% au avut tumori dMMR, acest procent fiind în concordanță cu raportările din alte studii clinice și literatura de specialitate.
- Numărul cazurilor de cancer de colon MSI-H este mai mare la femei decât la bărbați, dar cu p fără semnificație statistică în studiul de față. ($p = 0.290$)
- În studiul de față, la nivelul colonului drept au predominat tumorile MSI-H (72.73%), față de tumorile MSS (27.27%). De asemenea, la nivelul colonului stâng au predominat tumorile MSS (63.49%) față de tumorile MSI-H (36.51%).
- În cazul pacienților cu tumori MSI-H predomină tumorile local avansate (T4a și T4b), iar în grupul pacienților cu tumori MSS, predomină tumorile T4a și T3. Datele au fost validate prin raportarea unui p semnificativ statistic ($p < 0.05$).
- Pacienții cu tumori T3 au avut supraviețuirea cea mai bună. Rezultatele au avut semnificație statistică cu un $p < 0.0001$. Pacienții cu tumori avansate locoregionale (T4b) cu sau fără tratament, au avut rata de recidivă cea mai mare, cu specificația că pacienții cu tumori T4b fără tratament au prognosticul cel mai nefavorabil.
- Pacienții cu tumori T4a sau T4b, dar cu instabilitate microsatelitară au prognostic mai bun și o rată de recidivă scăzută în comparație cu pacienții cu tumori MSS T4a sau T4b
- În lotul de studiu a fost stabilită corelația între statusul microsateliților și tipul histopatologic al tumorilor, datele obținute fiind cu semnificație statistică ($p = 0.029$). Astfel, tumorile MSI-H se asociază cu prezența adenocarcinomului mucinos, în timp ce tumorile MSS se asociază cu tumorile de tip adenocarcinom convențional.
- Din analiza histopatologică a tumorilor colonice și a gradului tumorii, se concluzionează că pacienților cu tumori dMMR, prezintă mai frecvent tumori de tip G2 și

G3. Tumorile pMMR au fost tumori bine sau moderat diferențiate, procentul celor slab diferențiate fiind mai mic, dar fără semnificație statistică ($p = 0.156$).

- Gradul de diferențiere tumorală se corelează semnificativ statistic atât cu supraviețuirea fără semne de boală, cât și cu supraviețuirea generală ($p < 0.05$).
- Numărul de ganglioni limfatici excizați se corelează semnificativ statistic cu datele de supraviețuire ($p = 0.0292$)
- Prezența invaziei limfovaskulare și perineurale se corelează semnificativ statistic cu apariția recidivei, cu un p semnificativ statistic ($p < 0.0001$) Datele de supraviețuire au demonstrat beneficiul tratamentului cu fluoropirimidine la pacienții cu invazie limfovaskulară și perineurală
- Analizând datele de DFS și de OS cele două grupuri de pacienți în funcție de sexul pacienților, s-a observat că a existat un beneficiu pentru populația de sex feminin ce a primit tratament cu fluoropirimidine. În rândul pacienților de sex masculin, beneficiul de supraviețuire a fost înregistrat pentru pacienții de sex masculin din grupul martor
- Datele de supraviețuire fără apariția recidivei demonstrează un beneficiu de supraviețuire fără recidivă pentru pacienții tratați cu 5FU cu tumori stabile microsatelitar față de pacienții tratați cu 5FU, dar cu tumori instabile microsatelitar (date fără semnificație statistică)
- Rezultatul analizei a arătat ca au prognostic mai bun pacienții cu tumori localizate la nivelul colonului stâng, indiferent de prezența sau nu a tratamentului
- Prognosticul din punctul de vedere al OS și DFS este favorabil pentru pacienții cu cancer de colon drept care au primit tratament cu fluoropirimidine
- În grupul martor, s-a înregistrat un beneficiu de supraviețuire pentru pacienții cu tumori instabile microsatelitar, față de pacienții cu tumori stabile microsatelitar
- În absența tratamentului cu 5FU, datele de DFS sunt favorabile pacienților cu instabilitatea microsateliților (tumori dMMR)
- În prezența tratamentului cu 5FU, datele de supraviețuire sunt favorabile pacienților cu tumori stabile microsatelitar (pMMR), fără a aduce un beneficiu pacienților cu instabilitate microsatelitară.
- Analizând datele din punctul de vedere al statusului microsatelitar, indiferent de prezența sau nu a tratamentului cu fluoropirimidine, concluzia este că instabilitatea microsatelitară

oferă un mic beneficiu de supraviețuire chiar dacă nu a fost raportat un p cu semnificație statistică ($p=0.1308$)

Bibliografie selectivă

- [1] World Health Organization. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: The World Health Organization and the International Agency for Research on Cancer; 2002
- [2] “SEER Cancer Statistics Review 1975-2005 - Previous Version - SEER Cancer Statistics.” SEER. Accessed May 14, 2019.
- [3] Skibber J, Minsky B, Hoff P. In: DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA, editor. Cancer: principles & practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Cancer of the colon and rectum. pp. 1216–1271.
- [4] Colin C. Pritchard, MD, PhD and William M. Grady, MD. Colorectal Cancer Molecular Biology Moves into Clinical Practice, Gut. 2011. Jan; 60 (1): 116-129
- [5] Jackson-Thompson, Jeannette, Faruque Ahmed, Robert R. German, Sue-Min Lai, and Carol Friedman. “Descriptive Epidemiology of Colorectal Cancer in the United States, 1998–2001.” *Cancer* 107, no. S5 (2006): 1103–11.
- [6] Eaden, J, K Abrams, and J Mayberry. “The Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis.” *Gut* 48, no. 4 (April 2001): 526–35.
- [7] Goldstein NS. Serrated pathway and APC-tyoe colorectal polyps: molecular – morphologic correlation, genetic pathways and implications for classification. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125;146-153
- [8] Baker K, Zhang Y, Jin C, Jass JR. Proximal versus distal hyperplastic polyps of the colorectum: different lesions or a biological spectrum? *J Clin Pathol.* 2004; 57:1089-1093
- [9] Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:343-364.
- [10] Pino, Maria S., and Daniel C. Chung. “THE CHROMOSOMAL INSTABILITY PATHWAY IN COLON CANCER.” *Gastroenterology* 138, no. 6 (June 2010): 2059–72.
- [11] Rustgi, A. K. “The Genetics of Hereditary Colon Cancer.” *Genes & Development* 21, no. 20 (October 15, 2007): 2525–38.
- [12] Iacopetta, Barry, Fabienne Grieu, and Benhur Amanuel. “Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: MSI and Colorectal Cancer.” *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 6, no. 4 (December 2010): 260–69.

- [13] Jass, Jeremy R. "HNPCC and Sporadic MSI-H Colorectal Cancer: A Review of the Morphological Similarities and Differences." *Familial Cancer* 3, no. 2 (2002): 93–100.
- [14] Sproul, D., and R. R. Meehan. "Genomic Insights into Cancer-Associated Aberrant CpG Island Hypermethylation." *Briefings in Functional Genomics* 12, no. 3 (May 1, 2013): 174–90.
- [15] Fleming, Matthew, Sreelakshmi Ravula, Sergei F. Tatishchev, and Hanlin L. Wang. "Colorectal Carcinoma: Pathologic Aspects." *Journal of Gastrointestinal Oncology* 3, no. 3 (September 2012): 153–73.
- [16] Zeinalian, Mehrdad, Morteza Hashemzadeh-Chaleshtori, Rasoul Salehi, and Mohammad Hassan Emami. "Clinical Aspects of Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer". *Advanced Biomedical Research* 7, no. 1 (2018): 28.
- [17] Chen, Jinn-Shiun, Pao-Shiu Hsieh, Jy-Ming Chiang, Chien-Yuh Yeh, Wen-Sy Tsai, Reiping Tang, Chung-Rong Changchien, and Ren-Chin Wu. "Clinical Outcome of Signet Ring Cell Carcinoma and Mucinous Adenocarcinoma of the Colon" 33, no. 1 (2010): 7.
- [18] Yambasu, Sahr, Sami Abd Elwahab, and Ivan Ivanovski. "Signet Ring Cell Carcinoma of the Colon: Exploring the Literature Surrounding This Uncommon Clinical Entity" 1, no. 1 (2018): 3.
- [19] Bayrak, Reyhan, Hacer Haltas, and Sibel Yenidunya. "The Value of CDX2 and Cytokeratins 7 and 20 Expression in Differentiating Colorectal Adenocarcinomas from Extraintestinal Gastrointestinal Adenocarcinomas: Cytokeratin 7-/20+ Phenotype Is More Specific than CDX2 Antibody." *Diagnostic Pathology* 7 (January 23, 2012): 9.
- [20] US Preventive Services Task Force, Kirsten Bibbins-Domingo, David C. Grossman, Susan J. Curry, Karina W. Davidson, John W. Epling, Francisco A. R. García, et al. "Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement." *JAMA* 315, no. 23 (June 21, 2016): 2564.
- [21] <https://www.acponline.org/acp-newsroom/acp-issues-guidance-for-colorectal-cancer-screening-of-average-risk-adults-who-do-not-have-symptoms>
- [22] Bae, Song I, and You Sun Kim. "Colon Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease." *Clinical Endoscopy* 47, no. 6 (November 2014): 509–15.
- [23] Biancone Livia, Pierre Michetti, Simon Travis, Johanna C. Escher, Gabriele Moser, Alastair Forbes, Jörg C Hoffmann, et al. "European Evidence-Based Consensus on the

Management of Ulcerative Colitis: Special Situations.” *Journal of Crohn’s and Colitis* 2, no. 1 (March 2008): 63–92.

[24] Roncucci, Luca, Monica Pedroni, and Francesco Mariani. “Attenuated Adenomatous Polyposis of the Large Bowel: Present and Future.” *World Journal of Gastroenterology* 23, no. 23 (June 21, 2017): 4135–39.

[25] Popescu I, Beuran M, “Manual de chirurgie, vol II”, Editura Universitara Carol Davila, pag 592, 2007

[26] Turnbull, R B, K Kyle, F R Watson, and J Spratt. “Cancer of the Colon: The Influence of the No-Touch Isolation Technic on Survival Rates.” *Annals of Surgery* 166, no. 3 (September 1967): 420–27.

[27] Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc* 2017;31:2607-2615.

[28] Kim, George P., Linda H. Colangelo, H. Samuel Wieand, Soonmyung Paik, Ilan R. Kirsch, Norman Wolmark, and Carmen J. Allegra. “Prognostic and Predictive Roles of High-Degree Microsatellite Instability in Colon Cancer: A National Cancer Institute–National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study.” *Journal of Clinical Oncology* 25, no. 7 (March 1, 2007): 767–72.

[29] Ribic, Christine M., Daniel J. Sargent, Malcolm J. Moore, Stephen N. Thibodeau, Amy J. French, Richard M. Goldberg, Stanley R. Hamilton, et al. “Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer.” *The New England Journal of Medicine* 349, no. 3 (July 17, 2003): 247–57.

[30] Rivoire, Michel, Franco De Cian, Pierre Meeus, Sylvie Négrier, Henri Sebban, and Pierre Kaemmerlen. ‘Combination of Neoadjuvant Chemotherapy with Cryotherapy and Surgical Resection for the Treatment of Unresectable Liver Metastases from Colorectal Carcinoma: Long-Term Results’. *Cancer* 95, no. 11 (1 December 2002): 2283–92.

[31] Giannakis, Marios, Ximeng Jasmine Mu, Sachet A. Shukla, Zhi Rong Qian, Ofir Cohen, Reiko Nishihara, Samira Bahl, et al. “Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma.” *Cell Reports* 15, no. 4 (April 2016): 857–65.

[32] Ribic, Christine M., Daniel J. Sargent, Malcolm J. Moore, Stephen N. Thibodeau, Amy J. French, Richard M. Goldberg, Stanley R. Hamilton, et al. "Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer." *New England Journal of Medicine* 349, no. 3 (July 17, 2003): 247–57.

[34]Kang, Sanghee, Younghyun Na, Sung Yup Joung, Sun Il Lee, Sang Cheul Oh, and Byung Wook Min. "The Significance of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer after Controlling for Clinicopathological Factors." *Medicine* 97, no. 9 (March 2018): e0019.

[35] Joseph Kannarkatt, Joe Joseph, Peter C. Kurniali, Anas Al-Janadi, and Borys Hrinchenko Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma; *Journal of Oncology Practice* 2017 13:4, 233-241

Listă lucrări publicate

1. „, *Caracteristicile recurenței cancerului colorectal stadiile II și III, la pacienții prezenti în Clinica de Oncologie a Spitalului Universitar de Urgență București*”. Dr Diana Chetroiu, Dr Dan Jinga, Dr Corina Pop, Dr Sorina Diaconu, Prof Dr Mircea Beuran.

Rezumat acceptat pentru prezentare tip poster în cadrul celui de-al XXXVII-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă București, iunie 2017. Rezumatul este publicat în *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, Supplement 1 / 2017, pg 53, PP 65

https://www.jgld.ro/jgld/public/public/Supplements/supplement_2017_3.pdf

2. Chetroiu Diana, Corina S. Pop, Sorina Diaconu, Mircea Beuran. Colorectal cancer epidemiology and risk factors. *Romanian journal of Military Medicine* Vol. CXXIV, No.3 / 2021, May, pg 388- 392

<http://www.revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2021/07/Colorectal-cancer-epidemiology-and-risk-factors.pdf>

3. Chetroiu D, Pop CS, Filip PV, Beuran M. How and why do we screen for colorectal cancer? *J Med Life*. 2021 Jul-Aug;14(4):462-467. doi: 10.25122/jml-2021-0192. PMID: 34621368; PMCID: PMC8485384.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8485384/>