

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

***FACTORI DE PROGNOSTIC CLINICI ȘI
HISTOPATOLOGICI ÎN CANCERUL DE COLON STÂNG***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. MIRCEA BEURAN**

**Student-doctorand:
MADI MARINCA**

2022

Cuprinsul tezei de doctorat

INTRODUCERE	5
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	8
1. Anatomia chirurgicală și fiziologia colonului stâng	9
1.1. Anatomia chirurgicală a colonului stâng	9
1.2. Vascularizația arterială a colonului stâng	10
1.3. Vascularizația venoasă a colonului stâng	11
1.4. Vascularizația limfatică a colonului stâng	11
1.5. Inervația colonului stâng	12
1.6. Fiziologia colonului stâng	12
2. Cancerul de colon stâng	14
2.1. Epidemiologie	14
2.2. Etiopatogenie	15
2.3. Aspecte anatomopatologice în cancerul de colon stâng	17
2.4. Stadializarea cancerului de colon	20
2.5. Diagnosticul cancerului de colon stâng	24
2.5.1. Diagnosticul clinic în cancerul de colon stâng	24
2.5.2. Screening în cancerul de colon stâng	25
2.5.3. Diagnosticul paraclinic în cancerul de colon stâng	26
2.5.4. Laparoscopia diagnostică	28
2.6. Evoluție și complicații în cancerul de colon stâng	29
2.6.1. Evoluția	29
2.6.2. Complicațiile cancerului de colon stâng	29
2.7. Prognosticul în cancerul de colon stâng	30
2.7.1. Factori clinici cu importanță prognostică	31
2.7.2. Factori de prognostic histopatologici	32
2.7.3. Markerii imunohistochimici în cancerul de colon	33

3. Opțiuni terapeutice în cancerul de colon stâng	35
3.1. Pregătirea preoperatorie	35
3.2. Tratamentul chirurgical al cancerului de colon stâng	36
3.3. Chimioterapia în cancerul de colon stâng	43
CERCETAREA PERSONALĂ	44
4. Scopul, obiectivele și ipotezele cercetării	45
4.1. Scopul cercetării	45
4.2. Obiectivele cercetării	45
4.3. Ipotezele cercetării	45
5. Metodologia generală a cercetării	47
5.1. Tipul studiului	47
5.2. Perioada de desfășurare a studiului	47
5.3. Locul de desfășurare a studiului	47
5.4. Populația inclusă în studiu	47
5.5. Metode utilizate în cercetare	48
5.6. Colectarea datelor și analiza statistică a acestora	49
REZULTATE ȘI DISCUȚII	58
6. Identificarea profilului sociodemografic al pacienților cu cancer de colon stâng	59
7. Descrierea profilului pacienților cu cancer de colon stâng în funcție de principalele caracteristici clinice prezente la internare	63
8. Analiza rezultatelor investigațiilor paraclinice la pacienții cu cancer de colon stâng	83
9. Identificarea principalelor caracteristici anatomice, histopatologice și stadializarea pacienților cu cancer de colon stâng	88
10. Identificarea principalelor caracteristici imunohistochimice la pacienții cu cancer de colon stâng	106

11. Evaluarea principalelor metode de tratament chirurgical al pacienților cu cancer de colon stâng	118
12. Identificarea principalelor complicații postoperatorii ale pacienților cu cancer de colon stâng	121
CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚIE PERSONALĂ	124
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	131

INTRODUCERE

Neoplazia reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial atât prin morbiditatea și mortalitatea asociate cât și din punctul de vedere al deciziilor de politică sanitară ce cuprind implementarea și monitorizarea strategiilor de control și intervenție.

Cancerul de colon înregistrează o pantă ascendentă a incidenței și prevalenței la nivel mondial în ultima perioadă atât prin înmulțirea cazurilor în general, cât și prin creșterea cazurilor de cancer de rect în particular.(1) În România, neoplasmul colorectal este a doua cea mai frecventă localizare în cazul pacienților diagnosticați cu malignitate de novo.

Incidența acestui tip de cancer este mai mare în cazul pacienților de sex masculin, iar aceasta crește direct proporțional cu vârsta.(2) Mortalitatea raportată în anul 2020 a fost de 9,4% constituind a doua cauză de deces prin cancer. Eforturile conjugate ale cercetătorilor, medicilor și decidenților politici în privința tratamentului și prevenției cancerului de colon, nu reușesc să limiteze ratele de mortalitate care se află în continuare pe un trend constant ascendent.(3) Totodată, creșterea speranței de viață a dus la înmulțirea cazurilor de cancer colorectal, ajungându-se ca aproape jumătate dintre acești pacienți să aibă vârsta de peste 70 de ani.(4)

Ratele de supraviețuire la pacienții cu cancer colorectal sunt determinate de o serie de factori. Printre cei mai importanți se numără stadiul bolii și prezența metastazelor. Astfel că rata de supraviețuire la 5 ani este de 90% pentru pacienții diagnosticați în stadiile incipiente cu formațiune tumorală localizată, rata de supraviețuire scade în jur de 70% pentru tumorile cu invazie regională, ajungând la doar 10% în caz de metastaze la distanță.(5),(6)

Controlul neoplaziilor este ținta a numeroase studii în prezent, iar prevenția și elementele de prognostic sunt principalele goluri în vederea creșterii ratei de supraviețuire și scăderii numărului de resurse alocate tratamentului acestor pacienți. Cancerul de colon, prin frecvența sa în populație și caracterul agravant pe care l-a avut în ultimii ani devine astfel un subiect preferat în studiile clinice. Malignitatea colonului stâng, la nivel mondial și mai ales în România este insuficient întâlnit ca subiect unic în literatura de specialitate, lucrările relevante din domeniu, abordând problematica diferențelor clinice și histopatologice dintre neoplazia de colon stâng și drept.

Această lucrare își propune să centreze atenția pe cancerul de colon stâng prin expunerea stadiului actual al cunoașterii în prima parte și prezentarea unei cercetări personale în cea de-a doua parte, iar în final lansarea unor discuții prin intricarea celor două părți.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. ANATOMIA CHIRURGICALĂ ȘI FIZIOLOGIA COLONULUI STÂNG

Colonul stâng din punct de vedere chirurgical este situat între două repere convenționale astfel: cranial- punctul unde colonul transvers se situează posterior de rebordul costal stâng, iar caudal- anterior de a III-a vertebră sacrată, locul unde este situată joncțiunea cu rectul. Anatomic unul dintre criteriile de delimitare este vascularizația colonică - limita cranială a colonului stâng fiind situată la nivelul la care ramura stângă a arterei colice medii se găsește în proximitatea marginii mezenterice a colonului transvers; caudal limita colorectală este constituită de același reper scheletic ca în cazul delimitării chirurgicale. Motricitatea colonului contribuie la formarea materiilor fecale prin modificarea presiunii ce determină absorbția apei și deplasarea conținutului spre rect.(7)

2. CANCERUL DE COLON STÂNG

Cancerul de colon constituie o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în întreaga lume, având implicații deosebite atât în domeniul medical, cât și în domeniul socio-economic.

Studiile genetice, epidemiologice și experimentale evidențiază că apariția cancerelor colorectale este rezultatul interacțiunii complexe dintre factorii de mediu și susceptibilitatea genetica.(8),(9)

Cancerul de colon are aspect de adenocarcinom în 95% din cazuri, restul de 5% sunt carcinoame epidermoide, melanoame, carcinoame adenoscuamoase, limfoame primitive colonice și tumori carcinoide.(10)

Aspectul macroscopic al cancerului de colon stâng cuprinde următoarele forme antomopatologice: - ulcerativă, - vegetantă, - inelară, - infiltrativă difuză.

Pentru tumorile localizate pe colonul stâng și joncțiunea colorectală este specifică forma inelară, în virolă sau stenozantă circumferențială.(11) Există multiple raportări în ceea ce privește clasificarea histopatologică a cancerului de colon, atât macroscopic cât și microscopic, printre cele mai uzitate fiind: Broders, Grinnell și Dukes, OMS.

Clasificarea OMS a cancerului de colon

Tipul histologic	Definiție	Grad 1-4	Grad L/H
Adenocarcinom	Epiteliu glandular, tubular +/- vilos	1-3	L/H
Adenocarcinom mucinos	>50% mucină extracelular	1-3	L/H
Carcinom cu celule în inel cu pecete	>50% celule „inel cu pecete”	3	H
Carcinom cu celule scuamoase	Celule diferențiate scuamos	1-3	L/H
Carcinom adenoscuamos	Celularitate mixtă	1-3	L/H
Carcinom cu celule mici	Diferențiere neuroendocrină	4	H
Carcinom nediferențiat	Fără elemente de diferențiere	4	H

De asemenea, stadilizarea cancerului de colon stâng este raportată sub diverse forme, cele mai cunoscute fiind clasificarea Dukes modificată Astler-Coller și TNM.

Stadializarea TNM a cancerului de colon

Tumora primară – Tx Tumora primară nu poate fi evaluată

- T0 Tumora primară nu se evidențiază
- Tis Carcinom in situ
- T1 Tumora invadează submucoasa
- T2 Tumora invadează musculara proprie
- T3 Tumora depășește musculara proprie și invadează subseroasa sau țesuturile perirectale ale rectului subperitoneal
- T4 Tumora invadează organele din vecinătate

Ganglionii regionali – Nx Ganglionii regionali nu pot fi evaluați

- N0 Fără metastaze la nivelul ganglionilor regionali
- N1 Metastaze prezente în 1 până la 3 ganglioni regionali
- N2 Metastaze prezente în 4 sau mai mulți ganglioni regionali
- N3 Metastaze în fiecare ganglion de-a lungul unui ax vascular

Metastaze la distanță – Mx Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată

- M0 Fără metastaze la distanță
- M1 Metastaze la distanță prezente

Grupele de stadializare a cancerului de colon

Stadiul 0 Tis N0 M0

Stadiul I T1 N0 M0

T2 N0 M0

Stadiul II T3 N0 M0

T4 N0 M0

Stadiul III Tis – 4 N1 M0

Tis – 4 N2, N3 M0

Stadiul IV Tis – 4 N0-3 M1

Cele mai frecvent utilizate metode în screeningul cancerului de colon sunt: testul pentru hemoragiile oculte fecale și colonoscopia.

Prognosticul cancerului de colon stâng include o multitudine de factori. Acești factori pot fi grupați în mai multe categorii: factori în relație cu stadiul tumoral, factori clinici, factori histopatologici și factori biologici (de exemplu factorii oncogenetici și factorii moleculari). În prezent, expresia p53, k-ras și bcl-2, TGF-a, EGF, indicele de proliferare și aneuploidia sunt evaluați ca factori potențiali de prognostic alături de factorii cunoscuți. Una dintre problemele majore ale evoluției cancerului de colon stâng o reprezintă recidiva bolii (recurența locală și/sau metastaze la distanță) post intervenție chirurgicală constituie o problemă majoră. Recidiva bolii reprezintă foarte frecvent cauza finală de deces. Printre proteinele cunoscute ca având roluri importante la nivel celular, cercetarea de față și-a propus să studieze proteinele MMR, p53 și Bcl-2 care există la nivelul țesutului tumoral. Proteinele MMR sunt cunoscute ca fiind responsabile de repararea ADN-ului, proteina p53 constituie o proteină supresoare tumorală, iar Bcl-2 este o proteină cu rol în reglarea supraviețuirii și morții celulare.

Factori clinici cu importanță prognostică:

1-Vârsta- bolnavii tineri se pare că au un prognostic rezervat datorită asocierii cu prezența mai frecventă a unor tumori slab diferențiate cu un grad înalt de malignitate;

2-Sexul- femeile cu cancer de colon au prognostic mai bun;

3-Obstrucția și perforația înrăutățesc supraviețuirea în neoplasmul de colon; În condiții de chirurgie de urgență cum se întâmplă în cazul tumorilor obstructive cu ocluzie intestinală, se consideră că numai 50% din pacienți sunt candidați pentru gesturi cu intenție curativă, morbiditatea și mortalitatea postoperatorie fiind evident mai mare față de operațiile programate. În cazul tumorilor colonice perforate în cavitatea peritoneală, aceasta este însămânțată cu celule tumorale, ceea ce face ca gestul terapeutic chirurgical să nu mai poată fi considerat curativ și astfel speranța de supraviețuire este diminuată considerabil;

4-Localizarea tumorii primare

Se pare că localizările pe colonul drept ar avea un prognostic mai pesimist decât cele la nivelul colonului stâng, probabil prin disecția mai dificilă tehnic a stației limfatice centrale de la nivelul originii arterei mezenterice superioare;

5- Simptomatologia

Tumorile de colon diagnosticate la pacienții asimptomatici sunt mai puțin avansate și au un prognostic mai bun. Atunci când sunt prezente complicațiile și/sau cancerul este depistat în stadiul avansat este afectat atât prognosticul imediat postoperator cât și supraviețuirea la distanță.

6-Rectoragia asociată cancerului de colon se corelează cu un prognostic bun, posibil datorită faptului că duce la alarmarea pacientului cu diagnostic și tratament precoce. (12)

3. OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN CANCERUL DE COLON STÂNG

Tratamentul cancerului de colon stâng este un tratament multimodal.

Intervenția chirurgicală este obligatorie. Se efectuează în primul timp; depinde de stadiul evolutiv al neoplasmului, de complicațiile existente și de alte boli cronice asociate.

Chiar și pacienții cu metastaze beneficiază de tratament chirurgical deoarece prin îndepărtarea tumorii scade riscul complicațiilor.

Tratamentul adjuvant – chimioterapic este asociat tratamentului chirurgical în funcție de stadializarea neoplasmului.

Pregătirea preoperatorie cuprinde: **1-pregătire generală** –se referă la deficiențele organice, dezechilibrele hidro-electrolitice, acido-bazice, anemie, hipoproteinemie.

2-pregătire locală - pregătirea colonului se realizează prin pregătire mecanică și pregătire bacteriologică. (10, 20, 178)

Tratamentul leziunilor precanceroase

Polipii pediculați bine vizualizați sunt rezecați endoscopic.

Polipii sesili (leziunile sesile) sunt rezecați endoscopic împreună cu un corelet de mucoasă.

Polipii solitari cu malignizare in situ se excizează endoscopic.

Polipii sesili sau cu malignizare ce depășește mucoasa se pretează la tratamentul chirurgical al cancerului de colon.

Dacă un polip are dimensiuni prea mari (polipii vilozii de peste 2 cm diametru) sau a provocat o invaginație se practică rezecție colică.

Îndepărtarea polipilor pe cale endoscopică în situațiile dificile se pot asocia laparotomiei sau laparoscopiei.

Principiile de bază în tratamentul polipozei adenomatoase familiale sunt:

- Aplicarea tratamentului chirurgical înainte de malignizare;
- Depistarea bolii la alți membri ai familiei.

Procedeu chirurgical cel mai frecvent folosit este colectomie totală cu anastomoză ileo – rectală termino - terminală la care se adaugă excizia polipilor rectali. Acest procedeu a dat cele mai bune rezultate.

Alte procedee chirurgicale aplicate sunt:

- proctocolectomia cu anastomoză ileo – anală și rezervor ileal;
- panproctocolectomie cu ileostomie definitivă folosită rareori în această boală. (14, 183)

Tratamentul recomandat este colectomie totală profilactică.

Tratamentul chirurgical propriuzis al cancerului de colon stâng cuprinde:

- procedee curative, procedee paliative și procedee nedefinite

Fiecare dintre aceste procedee sunt efectuate în urgență sau programate.

Intervențiile chirurgicale paliative se practică în următoarele cazuri:

- 1 – sunt prezente metastaze la distanță;
- 2 – tumora primară este inoperabilă;
- 3 – prezența țesutului tumoral local rezidual postoperator.

Intervențiile chirurgicale nedefinite sunt cele în care nu avem certitudinea îndepărtării în totalitate a tumorii și/sau a ganglionilor limfatici regionali.

Procedeele chirurgicale curative cu viză de radicalitate oncologică fac parte dintr-un tratament multimodal.

Intervenția chirurgicală se efectuează în primul timp, conform stadializării neoplasmului; apoi urmează tratamentul chimioterapic.

Operațiile curative sunt practicate în următoarele situații:

- 1 – tumora este localizată la nivelul peretelui colic, fără invadarea ganglionilor limfatici;
- 2 – tumora penetrează peretele colic, fără invadarea ganglionilor limfatici;
- 3 – tumora penetrează sau nu peretele colic, cu invazia ganglionilor limfatici.

Obiectivele tratamentului chirurgical sunt:

- 1 – rezechția tumorii împreună cu segmental colic interesat, în limite oncologice;
- 2 – înlăturarea ganglionilor din aria de drenaj;
- 3 – refacerea continuității digestive. (178)

Intervențiile chirurgicale în urgență

Scopul intervențiilor chirurgicale în urgență este rezolvarea complicațiilor neoplasmului de colon. Cele mai frecvente complicații sunt: ocluzia, perforația și hemoragia.

În ocluzia neoplazică a colonului stâng sunt mai multe opțiuni terapeutice:

- 1 – tumora este localizată pe colonul stâng proximal, după rezechție cele două segmente se exteriorizează; cel proximal ca o colostomă, iar cel distal ca o fistulă mucoasă;
- 2 – tumora se află pe colonul stâng distal; după rezechție, segmentul proximal este exteriorizat sub formă de colostomie terminală, iar cel distal este închis și abandonat – operația Hartmann;

3 – rezecria tumorii urmată de anastomoză, asociată cu colostomie de degajare;

4 – rezecria colică segmentară în limite oncologice sau colectomia subtotală cu anastomoză într-un singur timp este riscantă.

PERFORAȚIA se produce a nivelul tumorii sau la distanță – diastazică.

Tratamentul include 1 – pentru peritonită – antibiotice cu spectru larg; lavajul și drenajul cavității peritoneale;

2 – perforația va fi rezolvată astfel: - cea de la nivelul tumorii:

- a) fie eliminarea leziunii când este posibil, urmată de un procedeu Hartmann sau colostomie terminală cu fistula mucoasă;
- b) dacă situația locală nu permite rezecria tumorii se va efectua colostomie sau ileostomie.

PERFORAȚIA DIASTATICĂ a cecului în cancerul de colon stâng este sancționată cu colectomie subtotală cu ileostomie.

HEMORAGIA este o complicație rară a cancerului de colon stâng. Tratamentul impune rezecria tumorii.

METASTAZELE HEPATICE când sunt maxim 4 se rezecă în același timp cu tumora. Când sunt în număr mai mare, diseminate în ambii lobi anihilarea lor se face prin: chimioterapie, crioterapie, alcoolizare. (21)

Chimioterapia în cancerul de colon stâng

În cancerul de colon stâng chimioterapia este folosită ca terapie adjuvantă. Obligatorie în stadiile III și IV, conform recomandarilor Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO).

În prezent există mai multe protocoale la recomandarea ESMO folosite în neoplasmul colonului. Protocolul standard este format din tratamentul cu 5 fluorouracil+acid folinic administrat în zilele 1-5 ale săptămânii, în 6 cicluri, care se repetă la 4 săptămâni. (158)

CERCETAREA PERSONALĂ

4. SCOPUL, OBIECTIVELE SI IPOTEZELE CERCETĂRII

Scopul cercetării

Scopul acestei lucrări este identificarea principalilor factori de prognostic clinici, histopatologici și imunohistochimici implicați în cancerul de colon stâng.

Obiectivele cercetării

1. identificarea profilului socio-demografic al pacienților cu cancer de colon stâng
2. descrierea profilului pacienților cu cancer de colon stâng în funcție de principalele caracteristici clinice prezente la internare
3. analiza rezultatelor investigațiilor paraclinice la pacienții cu cancer de colon stâng
4. identificarea principalelor caracteristici anatomice, histopatologice, imunohistochimice și stadializarea pacienților cu cancer de colon stâng
5. evaluarea principalelor metode de tratament chirurgical al pacienților cu cancer de colon stâng
6. identificarea principalelor complicații postoperatorii ale pacienților cu cancer de colon stâng

Ipotezele cercetării

- pacienții vârstnici prezintă un prognostic defavorabil comparativ cu celelalte categorii de pacienți?
- pacienții care provin din mediul rural se constituie într-un grup defavorizat în privința prognosticului cancerului de colon stâng?
- vârsta înaintată a pacienților se asociază cu un risc crescut a complicațiilor intra- și postoperatorii?
- riscul de apariție a complicațiilor postoperatorii se asociază cu stadiile avansate ale cancerului de colon?
- vârsta pacienților se corelează pozitiv cu numărul de zile de spitalizare?
- tipul histopatologic al tumorii este diferit în funcție de localizarea acesteia?

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Tipul studiului si populația studiată

Cercetarea aceasta este construită sub forma unui studiu retrospectiv, descriptiv, de tip „cross-sectional”, realizat in manieră transversală desfășurat pe parcursul a doi ani calendaristici în perioada 01.01.2015 – 31.12.2016 în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București, Clinica de Chirurgie.

Populația studiului include 171 de pacienți si este alcătuita conform criteriilor de includere și excludere bine conturate:

Criterii de includere:

- Vârsta egală sau mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer de colon stâng, la care s-a intervenit sau nu chirurgical. Cancerul de colon stâng a fost definit ca fiind reprezentat de prezența unei tumori maligne localizată la nivelul colonului transvers stâng, flexurii splenice, colonului descendent, colonului sigmoid și/sau joncțiunii rectosigmoidiene.
- Pacienții care se prezintă la control după o intervenție chirurgicală efectuată anterior, având diagnosticul de cancer de colon stâng operat
- Acceptul de participare la studiu și semnarea consimțământului informat

Criterii de excludere:

- Persoane minore (sub 18 ani)
- Infirmarya post-operatorie a diagnosticului inițial de cancer de colon stâng
- Refuzul de participare la studiu

Colectarea datelor si analiza statistică

Datele necesare implementării studiului actual au fost obținute din foile de observație ale pacienților internați în Clinica de Chirurgie a SCUB, din buletinele examinării histopatologice și din fișele electronice incluse în sistemul informatic integrat al SCUB.

Informațiile astfel obținute au fost prelucrate în variabile calitative și cantitative:

Variabilele calitative sunt expuse în următorul tabel:

<i>Variabile nominale</i>	<i>Variabile ordinale</i>
<ul style="list-style-type: none"> – mediu de rezidență rural/urban, – sex masculin/feminin, – simptome la internare, – antecedente personale patologice, – antecedentele heredocolaterale, – medicația de bază utilizată, – prezența anemiei pre- și post-operator, tratamentul anemiei (tratament cu fier pre-și post-operator, transfuzie pre-, intra- și post-operator), – date privind caracteristicile histopatologice ale tumorii (tip histopatologic, tipul tumorii, prezența invaziei vasculare și a extensiei perineurale, invazia microscopică a piesei de rezecție, gradul de extensie a tumorii, extensia tumorală la ganglionii limfatici, extensia tumorii la distanță și localizarea metastazelor), stadializarea TNM, – momentul intervenției chirurgicale (programată/ în urgență), – date privind tehnica chirurgicală (descrierea tipului de rezecție, a tipului de anastomoză, drenajului și a altor manevre chirurgicale utilizate), – complicațiile postoperatorii apărute, – necesitatea reintervenției. 	<ul style="list-style-type: none"> – grupe de vârstă, – date privind parametrii paraclinici la internare și la externare (proteinemie, leucocite, eritrocite, hemoglobină, hematocrit, trombocite, colesterolemie, glicemie, etc.) – scăzut/normal/crescut, – gradul de diferențiere tumorală, – rezultatele postoperatorii (evoluție favorabilă, complicații postoperatorii, deces)

Variabilele cantitative utilizate:

<i>Variabile cantitative continue</i>	<i>Variabile cantitative discrete</i>
<ul style="list-style-type: none">– vârstă– durată de la apariția simptomelor până la prezentarea la medic– intervalul dintre intervenția chirurgicală și reluarea tranzitului intestinal– durată internării	<ul style="list-style-type: none">– numărul ganglionilor limfatici metastazați

Analiza statistică a presupus pe de-o parte calcularea frecvențelor, stabilirea normalității populației studiate (testul Kolmogorov Smirnov), calcularea mediei, mediane și deviației standard și pe de altă parte identificarea de corelații semnificative statistic, iar pentru aceasta s-au aplicat testul Pearson și Spearman, regresia logistică bivariată, tabele de contingență. Compararea subpopulațiilor studiului s-a făcut cu ajutorul: testului chi square / testului Fisher, testului student T / Mann-Whitney și ANOVA / Kruskal-Wallis.

În vederea interpretării rezultatelor obținute, pragul semnificației statistice a fost stabilit la valoarea de 0,05. Valorile p sub acest prag au fost considerate ca având semnificație statistică.

Datele au fost colectate cu ajutorul programului Microsoft Office Excel. După aceea, aceste date au fost recodificate utilizându-se SPSS. Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programului SPSS versiunea 23.0.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

6. IDENTIFICAREA PROFILULUI SOCIODEMOGRAFIC AL PACIENȚILOR CU CANCER DE COLON STÂNG

Vârsta medie a celor 171 de pacienți ce alcătuiesc lotul studiat a fost 67,24+/-10,95 ani, distribuția acestora fiind una Gaussiană ($p=0,140$). Populația inclusă are 58,48% pacienți de sex masculin și 41,52% de sex feminin. 72,51% dintre bolnavii incluși în studiu provin din mediul urban, iar restul din mediul rural. Majoritatea pacienților de sex masculin provin din mediul urban, iar cei de sex feminin din mediul rural. Vârsta medie a bolnavilor din mediul urban este mai mare decât a celor din mediul rural, dar aceasta nu are semnificație statistică conform testului chi-square.

7. DESCRIEREA PROFILULUI PACIENȚILOR CU CANCER DE COLON STÂNG ÎN FUNCȚIE DE PRINCIPALELE CARACTERISTICI CLINICE LA MOMENTUL INTERNĂRII

Cel mai frecvent diagnostic la momentul internării este formațiune tumorală - 54,4% ($n=93$), urmat de sindromul subocluziv - 27,5% ($n=47$), rectoragia/HDI - 15,8% ($n=27$), colica abdominală - 12,9% ($n=22$), ocluzia intestinală - 11,1% ($n=19$) și anemie - 9,4% ($n=16$). Stratificarea în funcție de sex și mediul de proveniență nu relevă diferențe semnificative. Frecvența anemiei și a ocluziei intestinale ca motive de internare crește odată cu vârsta pacienților.

Principalele diagnostice la internare în funcție de grupa de vârstă a pacienților

Diagnostic la internare	< 50 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	80 ani și peste	P value
Colică abdominală	27,3%	6,9%	18,2%	7,5%	13%	0,224
Tumură	27,3%	48,3%	56,4%	56,6%	65,2%	0,290
Anemie	0%	6,9%	5,5%	9,4%	26,1%	0,042
Rectoragie/HDI	9,1%	13,8%	18,2%	15,1%	17,4%	0,944
Sindrom subocluziv	27,3%	24,1%	27,3%	26,4%	34,8%	0,937
Ocluzie intestinală	0%	10,3%	9,1%	7,5%	30,4%	0,027

Manifestări clinice ale cancerului de colon stâng în cadrul studiului populației și durata de la debutul simptomelor până la prezentarea la medic, stratificate în funcție de grupa de vârstă:

Clinica	Toți pacienții N (%)	Vârsta < 70 ani N (%)	Vârsta 70 ani și peste N (%)	Valoarea p
Anemie secundară	43 (25.1)	15 (15.8)	28 (36.8)	0.002
Sindrom subocluziv	47 (27.5)	25 (26.3)	22 (28.9)	0.702
Ocluzie intestinală	19 (11.1)	8 (8.4)	11 (14.5)	0.211
Durere abdominală	99 (57.9)	55 (57.9)	44 (57.9)	1.000
Scădere ponderală	61 (35.7)	26 (27.4)	35 (46.1)	0.011
Rectoragii/HDI	54 (31.6)	34 (35.8)	20 (26.3)	0.185
Tulburări de tranzit intestinal	95 (55.6)	49 (51.6)	46 (60.5)	0.242
Grețuri, vărsături	19 (11.1)	10 (10.5)	9 (11.8)	0.786
Durata debutul simptomelor – prezentare la medic (zile) (mean±SD)	69.6±111.4	61.3±91.8	78.6±130.4	0.525

Durata medie de la debutul simptomatologiei până la prezentarea la spital este de 74,51±114,25 zile.

Durata medie de la debutul simptomatologiei până la prezentarea la spital nu diferă semnificativ în funcție de vârstă (p=0,978) sau de evoluția post-operatorie (p=0,520).

Cele mai frecvente antecedente heredo-colaterale la lotul de pacienți incluși în studiu sunt cancerul de colon (6,4%), hipertensiunea arterială (4,7%), diabetul zaharat (2,3%), ciroza hepatică și cancerul gastric (câte 1,8%).

59,6% dintre pacienții incluși în studiu se află în evidență cu hipertensiune arterială și 14% cu diabet zaharat.

Caracteristicile pacienților la momentul internării stratificate în funcție de grupele de vârstă:

Caracteristica pacientului	Lot N (%)	vârsta <70 ani N (%)	Vârsta 70 ani și peste N (%)	p value
Sex				0.425
Masculin	100 (58.5)	53 (55.8)	47 (61.8)	
Feminin	71 (41.5)	42 (44.2)	29 (38.2)	
Mediu de rezidență				0.969

Urban	124 (72.5)	69 (72.6)	55 (72.4)	
Rural	47 (27.5)	26 (27.4)	21 (27.6)	
Comorbidități				
Sindrom depresiv	8 (4.7)	2 (2.1)	6 (7.9)	0.141
HTA	102 (59.6)	50 (52.6)	52 (68.4)	0.037
Diabet zaharat	24 (14.0)	14 (14.7)	10 (13.2)	0.768
AVC	9 (5.3)	0 (0.0)	9 (11.8)	0.001
Cancer de colon	11 (6.4)	7 (7.4)	4 (5.3)	0.757
Intervenții chirurgicale				
Colecistectomie	19 (11.1)	8 (8.4)	11 (14.5)	0.211
Apendicectomie	37 (21.6)	20 (21.1)	17 (22.4)	0.836
Histerectomie	14 (8.2)	12 (12.6)	2 (2.6)	0.023

Principalele tipuri de tratament cronic anterior diagnosticului stratificat în funcție de grupa de vârstă a pacienților:

Tratament cronic	< 50 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	80 ani și peste	P value
Hipotensoare	9,9%	37,9%	50,9%	58,5%	73,9%	0,003
Diuretice	9,1%	31%	34,5%	37,7 %	56,5%	0,089
Antidiabetice orale	0%	13,8%	14,5%	13,2%	4,3%	0,504
AINS	0%	0%	5,5%	5,7%	8,7%	0,560
Insulină	0%	3,4%	1,8%	1,9%	0%	0,895

Managementul anemiei asociate divizat după de sexul pacienților:

Tratamentul anemiei	masculin	feminin	P value
Tratament cu fier preoperator	6%	2,8%	0,331
Tratament cu fier postoperator	5%	5,6%	0,855
Transfuzie preoperator	3%	9,9%	0,060
Transfuzie intraoperator	19%	15,5%	0,552
Transfuzie postoperator	6%	7%	0,471

8. ANALIZA REZULTATELOR INVESTIGAȚIILOR PARACLINICE LA PACIENȚII CU CANCER DE COLON STÂNG

În urma analizei variabilelor despre datele paraclinice ale pacienților incluși în studiu s-au observat următoarele:

- Un mic procent de bolnavi au prezentat la momentul internării hipoproteinemie, iar acest procent a crescut la momentul externării
- Leucocitoza a scăzut în frecvență la momentul externării față de internare
- Anemia este prezentă la 40,9% dintre subiecți la momentul internării, ajungând ulterior la 26,3% postoperator, respectiv 25,7% la externare
- Trombocitoza scade de la 25,7% la internare până la 8,2% la externare
- Au fost incluse în studiu și variațiile glicemiei: un număr mic de bolnavi au prezentat hipoglicemie la internare, iar numărul a crescut ușor la externare, pe când hiperglicemia a fost prezentă la 35,1% dintre bolnavi la internare, scăzând apoi la 4,7% la externare
- Hipercolesterolemia este și ea prezentă la 28,7% dintre pacienți la internare și scade ulterior la 2,9% la externare

Un factor cheie în analiza statistică a investigațiilor paraclinice îl reprezintă prezența metastazelor hepatice la momentul internării decelate în urma examinărilor imagistice

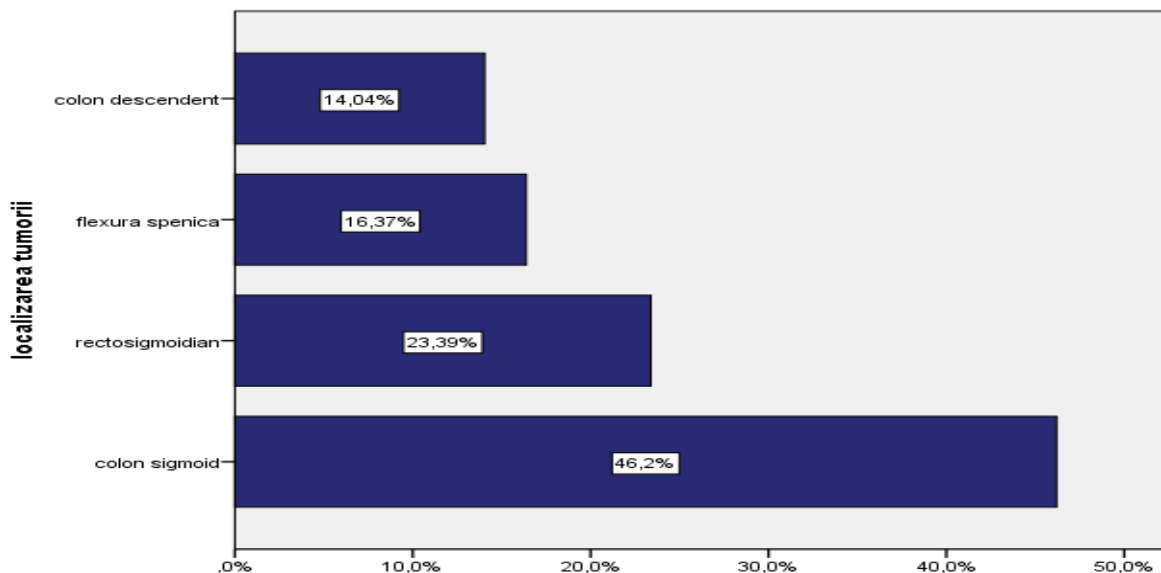
Prevalența metastazelor hepatice în funcție de sex, mediu de rezidență și grupa de vârstă

Caracteristică	Prevalență metastaze hepatice
Sex	
Masculin	11%
Feminin	12,7%
Mediu de rezidență	
Urban	8,9%
Rural	19,1%
Grupă de vârstă	
<50 ani	27,3%
50-59 ani	6,9%
60-69 ani	10,9%
70-79 ani	7,5%
80 ani și peste	21,7%

Atât anemia cât și trombocitoza s-au observat cu preponderență la pacienții vârstnici.

9. IDENTIFICAREA PRINCIPALELOR CARACTERISTICI ANATOMICE, HISTOPATOLOGICE ȘI STADIALIZAREA PACIENȚILOR CU CANCER DE COLON STÂNG

Distribuția pacienților în funcție de localizarea tumorii:



Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între localizarea tumorii și sexul, mediul de rezidență sau grupa de vârstă al pacienților.

S-au studiat din punct de vedere descriptiv rezultatele postoperatorii și s-au stratificat în funcție de localizarea formațiunii tumorale:

Distribuția pacienților în funcție de localizarea tumorii și rezultatele postoperatorii

			rezultate postoperatorii			Total
			evolutie favorabila	complicatii	deces	
localizare a tumorii	unghi splenic	N	9	5	0	14
		%	7,6%	12,2%	0,0%	8,6%
	jonctiune rectosigmoidian a	N	8	1	0	9
		%	6,8%	2,4%	0,0%	5,5%
	colon sigmoid	N	50	24	2	76
		%	42,4%	58,5%	50,0%	46,6%
	rectosigmoidian	N	21	8	1	22
		%	17,8%	19,5%	25,0%	13,5%

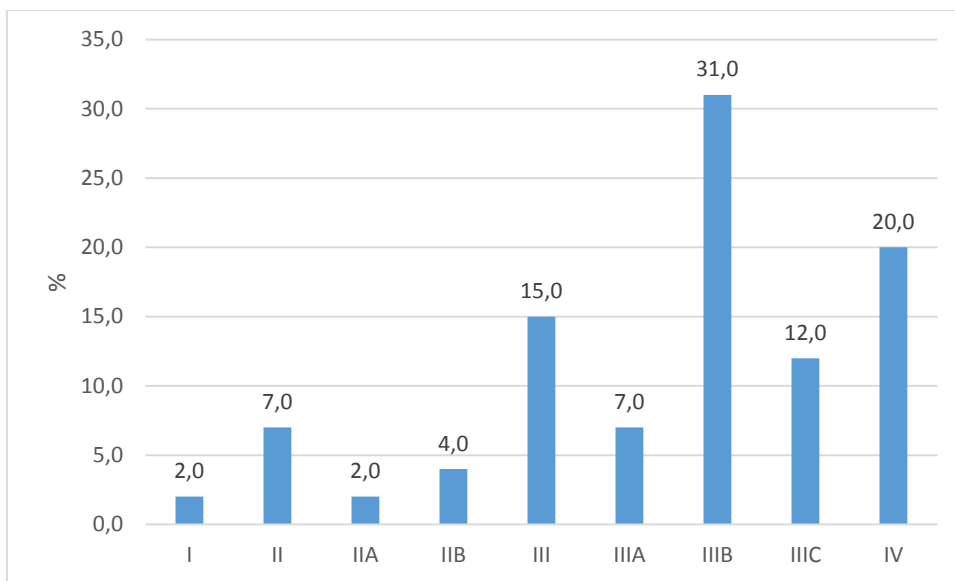
	colon descendent	N	21	1	1	23
		%	17,8%	2,4%	25,0%	14,1%
	colon transvers	N	9	2	0	11
		%	7,6%	4,9%	0,0%	6,7%
Total		N	118	41	4	163
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

67,92% dintre pacienții incluși în studiu au adenocarcinom convențional, 13,21% adenom tubulovilos și 9,43% adenom mucinos. Tipul histopatologic al tumorii nu diferă semnificativ statistic în funcție de grupa de vârstă, sexul sau mediul de rezidență, totuși, conform analizei de față, adenocarcinomul alveolar cribiform apare doar la sexul feminin (6,67%), iar adenocarcinomul mucinos doar la sexul masculin (13,16%). Deși literatura de specialitate nu susține existența unei asocieri între tipul histopatologic al tumorii de colon stâng și prezența metastazelor limfactice sau a metastazelor la distanță, acest studiu a relevat diferențe semnificative, adenomul tubulovilos asociindu-se mai frecvent cu metastaze limfactice.

Stadializarea cancerului de colon stâng a fost și ea analizată în acest studiu și s-a observat că 15,15% dintre tumori sunt slab diferențiate, 63,64% moderat diferențiate și 21,21% sunt bine diferențiate. Diferențierea nu diferă semnificativ statistic cu localizarea tumorii sau datele demografice ale pacienților, diferă în funcție de tipul histopatologic. În funcție de gradul de diferențiere, se observă că 12,9% dintre tumori sunt slab diferențiate (G1), 67,8% moderat diferențiate (G2) și 19,3% sunt bine diferențiate (G3). Am observat metastaze ganglionare la 33,3% dintre pacienții cu tumori cu grad de diferențiere G1, la 77,8% dintre cei cu tumori cu diferențiere G2 și la 80% dintre tumorile cu grad de diferențiere G3. Metastaze la distanță au fost găsite la 33,3% dintre tumorile cu diferențiere G1 și la 31,2% dintre cele cu grad de diferențiere G2. Niciunul dintre pacienții cu tumoare cu grad de diferențiere G3 nu a prezentat metastaze decelabile la distanță. Deși niciuna dintre aceste diferențe nu a fost semnificativă statistic, acest lucru ar putea rezulta dintr-un număr prea mic de pacienți cu tumori cu grad de diferențiere G1 și G3.

La 15,6% dintre pacienți ganglionii limfatici nu au fost invadați, iar la 13,76% nu au putut fi evaluați. Dintre pacienții la care tumora a invadat ganglionii limfatici, 43,12% au avut maxim 3 ganglioni regionali invadați, 24,77% minim 4 ganglioni regionali invadați și 2,75% au prezentat invazia ganglionilor situați de-a lungul unui ax vascular important. 79,17% dintre pacienții cu metastaze prezintă metastaze hepatice, 29,15% metastaze peritoneale, 12,5% metastaze pulmonare și 4,16% metastaze cerebrale.

Distribuția tumorilor în funcție de clasificarea TNM



Extensia la distanță a tumorii se corelează cu mediul de rezidență, fiind mai frecventă la pacienții din mediul rural ($p=0,014$).

10. IDENTIFICAREA PRINCIPALEOR CARACTERISTICI IMUNOHISTOCHIMICE LA PACIENȚII CU CANCER DE COLON STÂNG

Dintre pacienții incluși în cercetare, 44 de pacienți cu neoplasme de colon stâng au fost incluși în studiul privind evaluarea imunohistochimică, identificându-se influența prognostică a proteinelor MMR, Bcl-2 și p53 asupra pacienților internați și operați în Spitalul Clinic de Urgență București, în perioada 01.01.2015 – 31.12.2016.

S-a identificat MMR pozitiv la 9 dintre acești pacienți, iar vârsta medie a acestora este semnificativ mai mică decât a celor cu MMR negativ. Distribuția pacienților cu MMR pozitiv este semnificativ statistic diferită ($p<0,001$) în funcție de antecedentele familiale de cancer de colon, prevalența MMR pozitiv fiind mai mare în rândul pacienților cu cancer de colon

ereditar. Anemia prezentă la momentul internării se corelează semnificativ statistic cu statusul MMR ($p=0,041$).

29,5% dintre pacienți au prezentat Bcl-2 pozitiv. Nu s-au identificat corelații semnificative statistic între prezența Bcl-2 și vârstă, antecedentele sau valorile testelor de laborator, dar s-a observat ca acești pacienți au valori mai mici ale glicemiei postoperator ($p=0,043$) și invazie vasculară mai frecventă ($p=0,047$).

Mai mult de jumătate din subpopulația studiată a prezentat p53 pozitiv. S-a identificat o asocieră semnificativă între p53 pozitiv și anemia și leucocitoza postoperatorie. Invazia vasculară este mai frecventă la acești pacienți ($p=0,043$).

Datele oferite de literatura de specialitate în ceea ce privește impactul elementelor imunohistochimice asupra prognosticului pacienților cu cancer de colon stâng în particular sunt foarte puține, acestea fiind de obicei incluse în studii despre cancerul de colon în general. Prezenta lucrare își propune să focalizeze atenția asupra acestei localizări în mod particular oferind date importante pentru aprecierea prognosticului în viitor.

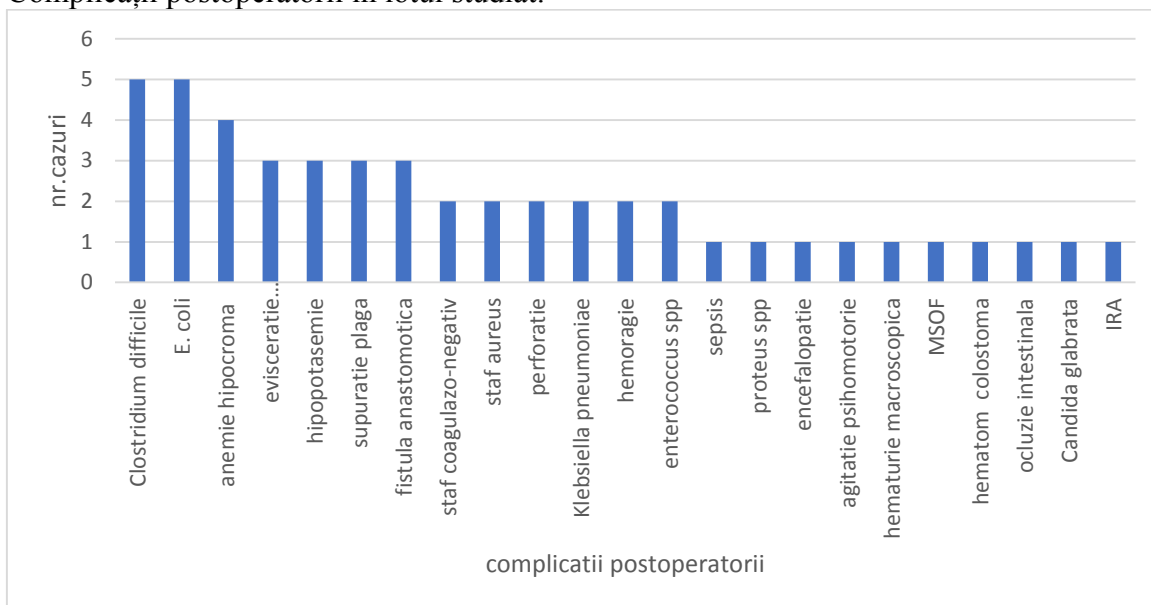
11. EVALUAREA PRINCIPALELOR METODE DE TRATAMENT CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU CANCER DE COLON STÂNG

Majoritatea pacienților au fost supuși unei intervenții chirurgicale programate (62,57%). 10% dintre pacienți au fost operați în urgență. 26,32% dintre pacienții incluși în studiu nu s-a intervenit chirurgical. Cele mai frecvente tipuri de rezecție au fost colectomia stângă (39,2%), rezecția segmentară rectosigmoidiană (32,8%) și rezecția sigmoidiană (20%). La 49,58% dintre pacienții operați s-a realizat anastomoza colorectală, la 26,05% colo-colo-anastomoză și la 12,61% s-a făcut colostomă. Niciun pacient dintre cei 171 incluși în actuala cercetare nu a prezentat complicații intraoperatorii. Pacienții incluși în studiu au fost internați în medie $11,5 \pm 6,53$ zile.

12. IDENTIFICAREA PRINCIPALELOR COMPLICAȚII POSTOPERATORII ALE PACIENȚILOR CU CANCER DE COLON STÂNG

72,93% dintre pacienți au avut o evoluție favorabilă, 25,15% au avut complicații, iar 2,45% au decedat.

Complicații postoperatorii în lotul studiat:



3,17% dintre pacienții la care s-a intervenit chirurgical au necesitat o reintervenție

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de $67,24 \pm 10,95$ ani, cu o vârstă minimă de 38 ani și o maximă de 90 ani. Frecvența cazurilor de cancer de colon stâng crește odată cu vârsta, mediana vârstei situându-se la valoarea de 68,00 ani.

Frecvența anemiei la pacienții incluși în studiu crește semnificativ odată cu vârsta pacienților ($p=0,042$). De asemenea, frecvența ocluziei intestinale crește semnificativ cu vârsta pacienților ($p=0,027$), ajungând la peste 30% la pacienții cu vârstă de 80 ani și peste.

Valori scăzute ale hemoglobinei și hematocritului se întâlnesc la 55.3%, respectiv 53.9% dintre pacienții vârstnici versus 29.5%, respectiv 23.2% la pacienții sub 70 ani ($p=0.001$,

respectiv $p < 0.001$). Frecvența trombocitozei la pacienții vârstnici (13.2%) este semnificativ mai mare ($p = 0.048$) comparativ cu ceilalți pacienți incluși în studiu (4.2%). Metastazele hepatice au fost decelate imagistic la 11% dintre femeile participante la studiu și la 12,7% dintre bărbați, fără să existe diferențe semnificative statistice. Metastazele hepatice apar la 27,3% dintre pacienții sub 50 ani și la 21,7% dintre cei peste 80 ani. Pacienții din mediul rural au metastaze hepatice în proporție de 19,1%, comparativ cu 8,9% cei din mediul urban.

Cea mai frecventă localizare a tumorii la pacienții incluși în studiu este la nivelul colonului sigmoid (46,2%), urmată de localizarea rectosigmoidiană (23,39%) și flexura splenică (16,37%). 15,15% dintre tumori sunt slab diferențiate, 63,64% moderat diferențiate și 21,21% sunt bine diferențiate.

Pacienții cu MMR pozitiv au vârsta semnificativ mai mică ($p < 0,001$), antecedente heredocolaterale de cancer de colon semnificativ mai frecvente ($p < 0,001$) și hemoglobina semnificativ mai scăzută la internare. Pacienții cu Bcl-2 pozitiv au valori ale glicemiei postoperator semnificativ mai scăzute ($p = 0,043$) și invazie vasculară semnificativ mai frecventă ($p = 0,047$). Pacienții cu p53 pozitiv prezintă cu o frecvență semnificativ mai mare leucocitoză postoperator ($p = 0,049$) și hemoglobină semnificativ mai scăzută postoperator ($p = 0,046$). De asemenea, frecvența invaziei vasculare este semnificativ mai frecventă în rândul pacienților cu p53 pozitiv ($p = 0,043$). Cele mai frecvent întâlnite stadii, conform clasificării TNM, sunt gradul III (65%) și IV (20%); doar 2% dintre pacienții incluși în studiu având gradul I și 15% gradul II. Majoritatea pacienților au fost supuși unei intervenții chirurgicale programate (62,57%); 10% dintre pacienți au fost operați în urgență, iar la 26,32% nu s-a intervenit chirurgical. Niciun pacient dintre cei 171 incluși în actuala cercetare nu a prezentat complicații intraoperatorii, iar durata medie de internare a fost de $11,5 \pm 6,53$ zile. 72,93% dintre pacienți au avut o evoluție favorabilă, 25,15% au avut complicații, iar 2,45% au decedat.

Eficiența diagnosticului imunohistochimic, studiat în cadrul cercetării de față prin evaluarea MMR, p53 și Bcl-2, a fost evaluată prin asocierea dintre rezultatele imunohistochimice și multiple variabile clinico-patologice ale subiecților incluși în cercetare.

Proteinele MMR nu au putut fi asociate ca având importanță în prognosticul cancerului de colon stâng. Totuși, prezența proteinelor MMR se corelează cu o vârstă mai scăzută a subiecților incluși în cercetare, precum și cu valori mai scăzute ale hemoglobinei. De asemenea,

se observă o asocierie între prezența proteinelor MMR și antecedentele heredocolaterale de cancer de colon.

Prezența Bcl-2 este corelată cu starea clinică a pacienților (ex. valori scăzute ale glicemiei). De asemenea, studiul Bcl-2 a relevat valoarea prognostică a acesteia, fiind asociată invazia vasculară.

P53 pozitiv este corelată cu inflamația și anemia, dar și cu prognosticul cancerului de colon stâng, deoarece asociază invazia vasculară.

Managementul cancerului de colon nu este standardizat, încă, în România, de aceea studiul metodelor adjuvante de diagnostic molecular pot contribui la aprecierea mai corectă a prognosticului neoplasmelor colorectale și, implicit, un mai bun management al pacientului cu neoplasm de colon stâng.

BIBLIOGRAFIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Romania Fact sheets. Accessed at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>
3. Global Cancer Observatory Globocan 2018. Cancer over time - incidence and mortality. Cancer tomorrow. <http://gco.iarc.fr>
4. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol*, 2013;24(10):2657-71.
5. Thelin C, Sikka S. Epidemiology of colorectal cancer - incidence, lifetime risk factors statistics and temporal trends. In: Ettarh R(ed). *Screening for Colorectal Cancer with Colonoscopy*. Intech Open. 2015;1-18.
6. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-1502.
7. MOTOC, A., BOLINTINEANU, S., VAIDA, M., NICULESCU M. – Anatomia abdomenului, Ed. V. Babeş, Timișoara, 2009
8. Howe GR, Aaronson KJ, Benito E, et al: The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case control studies. *Cancer Causes Control* 8:215, 1997;
9. Colon and Rectum. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Washington, DC, 1997;
10. Grigorescu M. *Tratat de gastroenterologie*, vol.2, Editura Medicală Națională, 2001;
11. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*, 2012; 3:153-73.
12. POPOVICI A. – *Chirurgia colonului, rectului și canalului anal*. Ed. Medicală, 2003
13. European Commission. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. In: Segnan N, Patrick J, von Karsa L, eds. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2011.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1. The elderly patient – clinical-pathological particularities of left colon cancer. Marinca Madi, Mircea Beuran. <http://www.amsibiu.ro/Arhiva/2020/Nr1-en/Marinca.pdf>
2. Histopathological Characteristics – Immediate Prognostic Factors for Left Colon Cancer. Madi Marinca, Mircea Beuran. <https://medicinamoderna.ro/histopathological-characteristics-immediate-prognostic-factors-for-left-colon-cancer/>