

# Predictors of tumor recurrence after rectal cancer surgery

Factori predictivi ai recidivei tumorale după chirurgia cancerului de rect

Daniela Aurora Peșu<sup>1</sup>, Cristian Constantin Popa<sup>1,2</sup>,  
Andreea Ilieșiu<sup>2,3</sup>, Ștefan Ilie Neagu<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Chirurgie Generală II, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

<sup>2</sup>UMF „Carol Davila”, București, România

<sup>3</sup>Anatomie Patologică, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

<sup>4</sup>Academia de Științe Medicale, București, România

<sup>5</sup>Academia Oamenilor de Știință din România

## ABSTRACT

The prognosis of colorectal cancer depends on a multitude of factors that can be grouped into several categories: tumor-related factors, clinical factors, histopathological factors, and biological factors (oncogenetic and molecular). Colorectal cancer is the second leading cause of death in the world and affects both sexes equally. Approximately 40% of patients relapse after surgery with curative intent for rectal cancer in the form of distant metastases or local recurrences.

Clinical factors are represented by: age, sex, complications, location of the primary tumor, symptoms and perioperative blood transfusions. Factors related to the primary tumor are classified according to tumor stage, tumor size, invasion of peritoneal serosa and adjacent organs, appearance of primary tumor, degree of obstruction of the rectal lumen, and resection margins that may influence residual tumor occurrence. Biochemical and genetic factors may mark the presence of tumor recurrence by increasing the CEA (embryonic carcinoma) marker. RAS mutations (KRAS and NRAS) are the most common oncogenetic mutations in cancer, and KRAS mutations are associated with more aggressive tumors, increased metastatic potential, and a poor prognosis. Predictive histopathological factors are: invasion of regional lymph nodes, degree of tumor differentiation, perineural, vascular and lymphatic invasion, budding phenomenon, peritumoral immune reaction and the evidence of tumor cells.

**Keywords:** colorectal cancer, predictive factors, rectal tumor, recurrence

## REZUMAT

Prognosticul cancerului colorectal (CCR) depinde de o multitudine de factori care pot fi grupați în mai multe categorii: factori care țin de stadiul tumorii, factori clinici, factori histopatologici și factori biologici (oncogenetici și moleculari). Cancerul colorectal este a doua cauză de deces în lume și afectează în proporție egală ambele sexe.

Aproximativ 40% dintre pacienți prezintă recidive după o intervenție chirurgicală cu intenție curativă pentru cancerul rectal, sub formă de metastaze la distanță sau recidive locale.

Factorii clinici sunt reprezentați de: vârstă, sex, prezența complicațiilor, localizarea tumorii primare, simptomatologia și transfuziile de sânge perioperator. Factorii ce țin de tumora primară sunt clasificați în funcție de stadiul tumoral, dimensiunea tumorii, invazia seroasei peritoneale și a organelor adiacente, aspectul tumorii primare, gradul de obstrucție a lumenului rectului și marginile de rezecție care pot influența apariția tumorii reziduale. Factorii biochimici și genetici pot marca prezența recidivei tumorale prin creșterea markerului CEA (carcinom embrionar). Mutațiile RAS (KRAS și NRAS) sunt cele mai frecvente mutații oncogene în cancer, mutațiile KRAS fiind asociate cu tumori mai agresive, cu un potențial metastatic crescut și cu un prognostic rezervat. Factorii histopatologici predictivi sunt: invadarea limfonodurilor regionale, gradul de diferențiere a tumorii, invazia perineurală, vasculară, limfatică, fenomenul de înmugurire, reacția imună peritumorală și evidențierea celulelor tumorale.

**Cuvinte cheie:** cancer colorectal, factori predictivi, tumoră rectală, recidivă

Corresponding author:

Dr. Daniela Aurora Peșu

E-mail: drdanielaaurora@yahoo.com

Article History:

Received: 15 May 2020

Accepted: 2 June 2020

## INTRODUCERE

Cancerul colorectal (CCR) este o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în lume, afectând 1 din 20 de persoane în zonele cu un standard socio-economic crescut (Europa, America de Nord, Australia, Noua Zeelandă), cea mai mică incidență fiind întâlnită în Africa, Asia și America Latină (1-4). Cancerul colorectal este cel mai frecvent neoplasm al tractului gastrointestinal și reprezintă a doua cauză de deces prin cancer la ambele sexe (după plămân la bărbați, respectiv sân la femei) (2-4).

Aproximativ 40% dintre pacienți prezintă recidive după o intervenție chirurgicală cu intenție curativă pentru cancerul rectal, sub formă de metastaze la distanță sau recidive locale (1). Supraviețuirea medie totală la 5 ani a pacienților cu rezecții curative pentru cancer rectal este de 62% (5,6), iar recidivele locale și/sau metastazele carcinomatoase survin în peste 90% dintre cazuri (7). Cancerul colorectal, ce include tumorile maligne de la nivelul colonului și rectului, este a treia cea mai frecventă formă de cancer și a doua cauză de deces prin cancer conform OMS. Mai mulți autori atestă în lucrările lor că unul dintre primele locuri îl ocupă cancerul colorectal (8,9). Incidența acestei maladii are tendința de creștere atât în țările economic dezvoltate, cât și cele ce sunt în curs de dezvoltare (10-12). În SUA, în fiecare an, sunt înregistrate 145.000 de cazuri noi de cancer colorectal și decedează 60.000 de bolnavi, CCR ocupând locul doi în structura morbidității oncologice, cu o incidență de 15% (11).

Prognosticul cancerului colorectal depinde de o multitudine de factori care pot fi grupați în mai multe categorii: factori care țin de stadiul tumorii, factori clinici, factori histopatologici și factori biologici (oncogenetici și moleculari).

## FACTORI CLINICI

### Vârsta

Vârsta este un factor de risc independent pentru CR, vârstnicii având rate de supraviețuire scăzute după intervenția chirurgicală curativă (13). Multe studii au raportat un prognostic mai rezervat și la pacienții tineri cu neoplasm rectal din cauza asocierii cu prezența mai frecventă a unor tumori slab diferențiate cu un grad înalt de malignitate (53% la tineri față de 20% în loturile neselectate după vârstă). Majoritatea acestor pacienți tineri se prezintă într-un stadiu avansat, având tumori cu grad slab de diferențiere și prezența de celule tumorale mucinoase și „în inel cu pecete“, elemente de prognostic nefast (14,15).

Corelat cu acest aspect, riscul de recidivă locală este mai mare la vârste tinere, impunându-se o urmărire la intervale mai scurte, cel puțin în primii 2 ani postoperator, față de vârstele înaintate.

### Sexul

Femeile au un prognostic mai favorabil față de bărbați.

### Prezența complicațiilor

Complicațiile precum obstrucția și perforația înrăutățesc semnificativ supraviețuirea în neoplasmle rectale, unele studii apreciindu-le ca factori de prognostic independenți de stadializare (16).

Asocierea acestor doi factori face ca, după unele studii, supraviețuirea fără recidivă la 5 ani să scadă la doar 6% (17), iar rata recidivei după rezecție să fie crescută (14).

### Localizarea tumorii primare

Localizarea cancerului rectal la diverse niveluri poate fi un factor de risc pentru supraviețuire și recidivă locală.

### Simptomatologia

Corelându-se supraviețuirea peste 5 ani cu semnele clinice predominante, studii recente constată următoarele date: 37% – anemie, 35% – tumoră palpabilă, 24% – semne de obstrucție. Se concluzionează că anemi, prezența tumorii palpabile și complicația ocluzivă la momentul stabilirii diagnosticului prezintă un risc crescut sub aspectul supraviețuirii la 5 ani și al survenirii recidivei locale (17,18).

### Transfuziile de sânge perioperator

Administrarea de sânge perioperator este asociată cu creșterea ratei de recidivă, reducând intervalul liber de boală, și chiar cu scăderea supraviețuirii (18).

## FACTORI CARE ȚIN DE TUMORA PRIMARĂ

### Stadiul tumoral

Cei mai importanți factori pentru prognosticul supraviețuirii sunt constituiți de gradul invaziei tumorale în perete și prezența metastazelor în ganglionii regionali (14). Într-o analiză multifactorială a recidivei locale în cancerul de rect pe 188 cazuri, s-au evidențiat 3 variabile implicate prognostic în

dezvoltarea recidivei locale: mai mult de 3 ganglioni invadați, invazie locală evident macroscopic, DNA ploid (19).

**TABELUL 1.** Supraviețuirea la 5 ani în funcție de stadiul TNM în cancerul colorectal – adaptare după (46)

STADIU TNM	PARAMETRI TNM			SUPRAVIEȚUIREA LA 5 ANI
STADIU O	TIS	No	M0	Ø 95%
STADIU I	T1 T2	No No	M0	80-95%
STADIU IIA	T3	No	M0	72-75%
STADIU IIB	T4	No	M0	65-66%
STADIU IIIA	T1 T2	N1 N1	M0 M0	55-60%
STADIU IIIB	T3 T4	N1 N1	M0	35-42%
STADIU IIIC	Oricare T	N2	M0	25-27%
STADIU IV	Oricare T	Oricare N	M1	0-7%

### Dimensiunea tumorii

Clasificarea TNM pentru carcinoamele umane este bazată în parte pe observația faptului că, pentru majoritatea cancerelor, dimensiunea tumorii se corelează direct proporțional cu invazia locală și diseminarea la distanță, deci, implicit, cu prognosticul (14,18). Numeroase studii sugerează însă că o excepție de la această regulă este reprezentată de cancerul rectal, dimensiunea tumorii maligne primare necorelându-se cu prognosticul (14,18).

Nu s-a găsit nicio legătură semnificativă între dimensiunea longitudinală sau diametrul tumorii și supraviețuirea la 5 sau 10 ani. Mai mult, s-a considerat la un moment dat că tumorile mari decelate clinic ar putea avea un prognostic mai bun. O posibilă explicație l-ar constitui faptul că volumul tumorii apreciat clinic este adesea amplificat de fenomene inflamatorii peritumorale de apărare ale organismului, în realitate volumul tumoral propriu-zis fiind mai mic (17,18). Pe de altă parte, tumorile voluminoase sunt frecvent cele dezvoltate pe formațiuni polipoide sau vilozitate, inițial benigne și cu agresivitate redusă, malignizarea producându-se ulterior; tumorile mici, carcinomatoase, infiltrative și ulcerate fiind cu agresivitate crescută și potențial de recidivă mai mare.

### Invazia seroasei peritoneale

Conform clasificării TNM, pT4 reprezintă cel mai avansat stadiu al evoluției tumorale locale în cancerul rectal, incluzând atât invazia tumorală directă a organelor adiacente (pT4a), cât și invazia peritoneului visceral cu/fără invazia structurilor adiacente (pT4b), incluzând aici și perforația liberă

în cavitatea peritoneală. Au fost definite trei pattern-uri histologice ale invaziei tumorale peritoneale locale: 1) o reacție inflamatorie și/sau hiperplastică a mezoteliului, tumora fiind subiacentă, dar fără expresie pe seroasă; 2) tumoră prezentă la suprafața seroasei peritoneale cu reacție inflamatorie, hiperplazie mezotelială și/sau eroziune/ulcerație; 3) celule tumorale libere prezente la suprafața seroasei cu ulceratii adiacente ale peritoneului visceral. Toate cele trei aspecte sunt asociate cu o supraviețuire scăzută, dar în recidiva locală apar în special ultimele două aspecte (18,20).

### Invazia organelor adiacente

Cazurile în care sunt tumori invadante la perete sau alte organe (ca vezică, ureter, prostată, uter, ovare, peretele pelvisului) și cu carcinomatoză peritoneală reprezintă un factor important de risc pentru recidivă locală, în cazurile respective impunându-se o supraveghere diferențiată, ce implică efectuarea PET-CT pentru evidențierea recidivei locale.

### Aspectul macroscopic al tumorii primare

Tumorile exofitice sau polipoide par să aibă un prognostic mai bun comparativ cu tumorile ulcerate sau infiltrative.

### Gradul în care tumora obstruează lumenul rectului

Cu cât tumora este mai obstructivă, cu atât prognosticul este mai rezervat (14,18). Aspectul stenozant, obstructiv, infiltrativ s-a dovedit a fi un factor predictiv al recidivei tumorale.

### Tumora reziduală – marginile de rezecție

Șansa rămânerii unei tumori reziduale și apariției unei recidive locale precoce este însă semnificativ crescută în cazul unei margini de rezecție îndemne sub 1 mm. În cancerul rectal, se consideră, clasic, că pentru securitate oncologică marginea de rezecție distală îndemne trebuie să fie de cel puțin 5 cm. Studiile au arătat că sunt suficienți 2 cm de margine distală îndemne histopatologic fără a influența negativ nici supraviețuirea și nici apariția recidivei locale (18,21). În ultimii ani, odată cu avântul procedurilor „sphincter saving”, s-a constatat că este suficientă chiar și o margine distală negativă microscopic de numai 1 cm, la pacienții care fac radiochimioterapie adjuvantă (18,22).

Importanța invaziei marginii laterale (radiale) în cancerul rectal nu a fost recunoscută decât relativ

recent, fiind considerată factor important de predicție a recidivei locale (18). Astfel, 85% dintre pacienții cu margini radiale pozitive fac recidivă locală, comparativ cu numai 3% dintre cei cu margini radiale negative (18,23). De fapt, fiind un stadiu R1, nu este vorba de recidivă, ci de continuarea activității tumorale maligne.

Inviaza tumorală laterală a mezorectului este considerată a fi un factor predictiv atât pentru recidivă locală, cât și pentru supraviețuirea la distanță după rezecția potențial curativă din chirurgia cancerului rectal (18,24); De asemenea, se asociază cu o creștere a riscului de metastazare la distanță (18,25). Marginile radiale negative mai mici de 2 mm sunt asociate cu creșterea riscului de a face recidivă locală (18,25), iar, în aceste cazuri, radioterapia adjuvantă nu poate compensa acest risc (18,26).

## FACTORII BIOCHIMICI ȘI GENETICI

Nivelurile preoperatorii ridicate ale antigenului carcinoembrionar (CEA) sunt asociate cu un risc mai mare de recurență a CCR. CEA este inclus în majoritatea programelor naționale de supraveghere după intervenția chirurgicală curativă a CR. Deși are o specificitate ridicată, are o sensibilitate insuficientă pentru a detecta reapariția CR în mod izolat, dar este util ca test de supraveghere (13).

Tumorile din diferite porțiuni ale colonului prezintă trăsături genetice diferite. De exemplu, instabilitatea microsatelitară (MSI), care este un marker bun de prognostic, este mai frecventă în colonul drept decât în tumorile din colonul stâng și rectul. Recent, Augestad și colab. au arătat că tumorile de colon stâng prezintă un risc cu 70% mai mare de metastaze hepatice izolate, comparativ cu cancerule de colon drept și de rect. Pacienții cu cancer de rect au un risc mai mare cu 200% de recidivă locală sau de metastaze pulmonare izolate, comparativ cu cancerule de colon. Mai mult, cazurile de cancer rectal se răspândesc mai frecvent în situsuri extraabdominale (13).

Există trei subtipuri moleculare recunoscute în CR sporadic (nefamilial): instabilitate microsatelitară (MSI), instabilitate cromozomială (CIN – chromosomal instability) și fenotip de metilator al insulei CpG (CIMP– CpG island methylator phenotype).

Identificarea instabilității microsatelitare (MSI) reprezintă un alt test care ar trebui efectuat de la momentul diagnosticului tuturor pacienților cu cancer rectal, indiferent de stadiul bolii. Și în România, acest test începe să însoțească de rutină exa-

minarea histologică și imunohistochimică a tumorii. Microsateliții sunt secvențe scurte și repetitive de nucleotide distribuite de-a lungul lanțului ADN, iar proteinele MMR sunt enzime reparatoare ale ADN care corectează inserții sau deleții de fragmente ADN (25).

Mutațiile RAS (KRAS și NRAS) au fost demonstrate în 30% până la 40% dintre CR, fiind printre cele mai frecvente mutații oncogene în cancer și constituie un factor predictiv recunoscut pentru lipsa de răspuns la tratamentul anti-EGFR în CR metastatic (13).

Gena KRAS, omologul celular uman al oncogenei izolate din virusul Kirsten al sarcomului șobolanului, face parte din familia RAS de proto-oncogene care include și două alte gene: HRAS și NRAS. Toate genele RAS au o structură intron-exon similară, iar proteinele codificate sunt GTP-aze (proteine G care leagă GDP/GTP și acționează ca transductori ai semnalului intracelular) cu rol important în procesele de proliferare, diferențiere și apoptoză celulară. Mutațiile genelor RAS sunt frecvent asociate cu diverse tipuri de tumori (20-30% din totalul tumorilor umane); este suficientă o singură mutație punctiformă pentru a transforma genele RAS în oncogene potente (27,28).

Mutații KRAS au fost identificate în 40% dintre carcinoamele colorectale nonereditare, ce constituie 90% din totalul carcinoamelor colorectale. Studii efectuate pe pacienții proveniți din familii cu cancer rectal nonpolipozic ereditar (HNPCC) au demonstrat că mutațiile genei KRAS sunt independente de detectarea instabilității microsatelite, iar frecvența mutațiilor în cazurile de carcinom ereditar este comparabilă cu cea din cazurile sporadice (29). Mutațiile KRAS constituie în majoritatea cazurilor un eveniment precoce în dezvoltarea și progresia cancerelor colorectale. Câteva studii au demonstrat că statusul KRAS este un factor important de prognostic. Astfel, mutațiile KRAS sunt asociate cu tumori mai agresive, cu un potențial metastatic crescut și cu un prognostic rezervat. Până în prezent, au fost comunicate peste 3.000 de mutații punctiforme KRAS în cancerul colorectal.

## FACTORI HISTOPATOLOGICI

### Invadarea limfonodurilor regionali

Reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de prognostic negativ independenți. Acest factor prognostic se poate corela pentru o mai bună predicție cu gradul de diferențiere tumorală și prezența invaziei limfatice sau vasculare (23). Absența inva-

ziei ganglionare pe speciemenle rezeceate poate prezice o supraviețuire fără recidivă de 90% la 5 ani (23).

Topografia limfonodulilor invadați joacă și ea un rol prognostic, prevestind prinderea stației limfatice centrale (ganglionii apicali); înrăutățește prognosticul, preconizând diseminarea celulelor tumorale la distanță. Astfel, implicarea ganglionilor intermediari se corelează cu o supraviețuire la 5 ani de 41%, pe când metastazarea în ganglionii centrali duce la scăderea supraviețuirii la 13% (30).

Numărul nodulilor limfatici metastazați este, de asemenea, foarte important pentru prognosticul supraviețuirii și al recidivei tumorale.

În clasificarea TNM actuală a cancerului colorectal conform AJCC (31), se încadrează separat prezența histopatologică a metastazelor tumorale în 1-3 limfonoduli regionali (N1) față de invazia a peste 4 limfonoduli (N2), din cauza constatării diferențelor semnificative în ratele de supraviețuire în cele două cazuri, independent de gradul invaziei în peretele intestinal. Aceasta a dus, de fapt, și la subîmpărțirea stadiului III în cele 3 substadii A, B și C. S-a stabilit că, pentru o evaluare cu acuratețe a prezenței/absenței metastazelor ganglionare, este necesară examinarea microscopică a minimum 12-18 ganglioni, 12 limfonoduli examinați fiind considerați ca numărul minim acceptat (31).

Datele privind diferențele de evoluție și supraviețuire sunt elocvente. Astfel, Morson și colab., citați de (23), au arătat că supraviețuirea la 5 ani este de 60% când sunt invadați 1-4 ganglioni și scade la 20% când sunt invadați tumoral 5 sau mai mulți ganglioni.

În ultimul timp, atenția cercetătorilor a fost orientată spre detectarea prin tehnici speciale performante a unor metastaze ganglionare de foarte mici dimensiuni, micrometastaze, care altfel ar scăpa atenției prin metode microscopice uzuale, ganglionii respectivi examinați prin tehnici uzuale fiind catalogați ca fiind „negativi”. Acestea pot merge de la prezența doar a unor celule tumorale izolate („isolated tumor cells” – ITC) cu dimensiunea sub 0,2 mm diametru, până la prezența unor micrometastaze cu dimensiunea între 0,2 și 2 mm.

Micrometastazele sunt răspunzătoare de reducerea ratei de supraviețuire, cazuri catalogate eronat ca N0 prin tehnicile uzuale și care au dezvoltat ulterior metastaze la distanță sau recidivă locală. Detectarea ITC sau a micrometastazelor necesită tehnici costisitoare și scumpe (cum ar fi imuno-histochemia, tehnici PCR pentru identificarea ARN/ADN tumoral) (18).

Se consideră că adenopatia limfatică reactivă, o reacție imunologică la nivelul ganglionilor limfa-

tici regionali (histiocitoză sinusală și reacția imunoblastică paracorticală, hiperplazia paracorticală), se corelează cu un prognostic mai bun din punctul de vedere al recidivei și supraviețuirii (18).

### **Gradul de diferențiere a tumorii (grading-ul histopatologic)**

Importanța prognostică a grading-ului histopatologic ca factor independent este și a fost relevată în multe studii. Dukes, încă din 1949 (32), constată că există o corelație între grading-ul tumorii rectale și metastazarea la nivelul ganglionilor limfatici, corelație exprimată într-un prognostic mai nefavorabil. Se consideră că adenocarcinoamele slab diferențiate sunt asociate în peste 50% dintre cazuri cu prezența de metastaze ganglionare (18,23,33). În contrast, tumorile moderat și bine diferențiate au rată redusă a metastazării ganglionare.

Gradul de diferențiere tumorală are influență prognostică și prin corelarea cu invazia locală la nivelul peretelui intestinal și organele adiacente, cu invazia venoasă și invazia limfatică (18,23,34). Este demonstrată o relație evidentă între rata supraviețuirii și grading-ul histopatologic al tumorii colorectale; astfel, cu cât gradul de diferențiere a tumorii este mai ridicat, cu atât tumora este mai agresivă și scad șansele de supraviețuire la distanță (26).

## **ASPECTUL HISTOPATOLOGIC AL TUMORII**

Are semnificație prognostică negativă dovedită doar în cazul unor tipuri speciale de adenocarcinoame: carcinomul coloid (mucinos), carcinomul cu celule „în inel cu pecete”, carcinomul cu celule mici și carcinomul schiros (18).

### **Carcinomul coloid (mucinos)**

Este o variantă de adenocarcinom colorectal (10-20% dintre cazuri), în care componenta mucinoasă reprezintă peste 50% din tumoră, mucusul fiind localizat predominant extracelular. Spre deosebire de cele nonmucinoase, bine diferențiate, carcinomurile mucinoase sunt tumori agresive, descoperite de obicei într-un stadiu evolutiv mai avansat; au o invazie pericolonică extinsă, prezentând o incidență crescută a metastazelor ganglionare și un grad de mare malignitate, deci, implicit, o supraviețuire la distanță mai scăzută (18,35). Încă din 1939, Grinnell remarcase că prognosticul prost al acestor tumori se manifestă chiar și atunci când tumora este bine diferențiată și când nu există implicarea ganglionilor limfatici (17,18). Antigenele componente mucinoase sunt implicate în proliferarea tumorală și metastazarea celulelor neoplazice (14,18).

**TABELUL 2. Principalii factori de prognostic și semnificația lor în cancerul colorectal – adaptare după (47)**

FACTORI DE PROGNOSTIC	EFFECTUL ASUPRA PROGNOSTICULUI
<b>FACTORI HISTOPATOLOGICI</b>	
Stadiul pTNM postrezecție (documentat histopatologic)	Creșterea stadiului diminuează semnificativ prognosticul
Gradul invaziei peretelui intestinal	Profundimea invaziei afectează negativ prognosticul
<b>HISTOLOGIA TUMORII PRIMARE</b>	
Gradul de diferențiere	Tumorile bine diferențiate au prognostic mai bun decât cele slab sau nediferențiate
Carcinom mucinos (coloid) sau cu celule „în inel cu pecete”	Prognostic nefavorabil
Carcinom schiros	Prognostic nefavorabil
Invazia venoasă	Prognostic nefavorabil
Invazia limfatică	Prognostic nefavorabil
Invazia perineurală	Prognostic nefavorabil
Reacția inflamatorie și imunologică locală	Prognostic favorabil
<b>MORFOLOGIA TUMORII PRIMARE</b>	
Mărimea tumorii primare	Niciun efect în majoritatea studiilor
<b>FACTORI CLINICI</b>	
Diagnosticarea tumorii la pacienții asimptomatici	Prognostic favorabil
Durata simptomatologiei	Niciun efect demonstrat
Rectoragiile ca simptom de debut	Prognostic favorabil
Tumorile obstructive	Prognostic nefavorabil
Tumori perforate	Prognostic nefavorabil
Localizarea tumorii pe intestinul gros	Prognostic mai bun pentru tumorile de colon comparativ cu tumorile rectale Prognostic mai bun pentru localizările pe colonul stâng comparativ cu cele de pe colonul drept
Vârsta pacientului la diagnostic mai mică de 30 de ani	Prognostic nefavorabil
Prezența metastazelor la distanță	Înrăutățește marcat prognosticul

### Carcinomul cu celule „în inel cu pecete”

Reprezintă o variantă de adenocarcinom coloid (0,1-2,4% din totalul neoplaziilor colorectale) (18,36), în care componenta mucinoasă (coloidă) secretată de structurile glandulare neoplazice se acumulează intracelular, înlocuind citoplasma și determinând aspectul histopatologic caracteristic de „inel cu pecete” la peste 50% dintre celulele tumorale. Sunt tumori agresive, cu un grad înalt de invazivitate, diagnosticate frecvent în stadii avansate histologic, fiind tumori slab sau nediferențiate (14,18,23). Au un impact negativ asupra prognosticului. Deși o treime dintre aceste tumori sunt asociate cu o instabilitate înaltă a microsateleliților (MSI-H), considerată un factor independent de prognostic favorabil, această asociere nu are niciun efect asupra supraviețuirii la distanță, aceasta depinzând doar de stadiul TNM în care au fost diagnosticate (18,36).

### INVAZIA PERINEURALĂ

Diseminarea malignă de-a lungul spațiilor perineurale ajunge până la 10 cm de locul tumorii pri-

mare, invazia perineurală având o incidență care variază între 14 și 32% (17,18), fiind semnificativ mai crescută la pacienții în stadiul III TNM. Prezența acesteia se traduce printr-o rată a recidivelor locale semnificativ crescută și o supraviețuire la 5 ani mai scăzută comparativ cu cei fără invazie perineurală prezentă (7% respectiv 35%) (14,17,18,23). Pe analize multivariate, invazia perineurală a fost considerată un factor de prognostic negativ independent (18,37).

### INVAZIA VASELOR LIMFATICE

Invazia limfatică neoplazică este un factor independent de prognostic negativ pentru supraviețuire conform analizelor multivariate efectuate de Minsky BD și colab. (38).

Incidența invaziei vaselor limfatice (IVL) variază între 8 și 73%, fiind proporțională cu stadiul tumoral și gradul de diferențiere (17,18,23). Prezența IVL se corelează, de asemenea, cu frecvența crescută a recidivelor locale (18,23).

Dacă toți autorii sunt de acord că gradul invaziei limfatice este invers proporțional cu supraviețuirea,

nu este clar dacă această variabilă este independență prognostic față de gradul invaziei tumorale perietale sau metastazele limfatice regionale (14,18). O problemă în aprecierea la justa valoare a IVL o reprezintă dificultatea anatomopatologilor de a identifica vasele limfatice din cauza artefactelor de fixare, sau de a face distincția între un mic vas sangvin (venulă) sau unul limfatic. Pentru a evita această dilemă, se folosește termenul de invazie limfovasculară, ținând cont de faptul că ambele variante au prognostic nefavorabil (18,23).

### INVAZIA VASELOR SANGVINE (VENOASĂ)

Deși anatomic sunt două feluri de vase de sânge, termenul de invazie a vaselor sangvine (IVS) se folosește pentru a desemna invazia vaselor venoase (a venulelor), invazia arterială neoplazică având o incidență mai mică de 1%. IVS include atât invazia vaselor sangvine din interiorul peretelui intestinal (invazie vasculară intramurală), cât și invazia vaselor de sânge exterioare intestinului, din grăsimea pericolică și perirectală (invazie vasculară extramurală) (18).

Invazia vaselor sangvine (IVS) în cancerul colorectal se corelează în majoritatea studiilor cu recidivă locală după rezecție, cu metastazele viscerale și scăderea semnificativă a supraviețuirii (18).

### MECANISMUL INVAZIEI LIMFOVASCULARE

Mecanismul de metastazare și, implicit, al invaziei limfovasculare în cazul tumorilor epiteliale este complex și nu este pe deplin cunoscut. Au fost descrise mai multe ipoteze implicând diverse modele. Unul dintre modele de invazie a celulelor tumorale în vasele limfatice/sanguine este modelul fuziunii. Pentru a deveni metastatice, este necesar ca celulele tumorale să capete anumite caracteristici dincolo de proliferarea nelimitată. Acestea includ, consecutiv:

1. Detașarea de membrana bazală
2. Pierderea joncțiunilor GAP și a joncțiunilor strânse intercelulare
3. Migrarea la distanță de locul tumorii primare prin matricea extracelulară printr-o mișcare „amoeboidală” sau prin mecanisme proteolitice mezenchimale
4. Pătrunderea în vase sanguine/limfatice

Modelul progresiv sugerează că celula tumorală se diferențiază, acumulează progresiv mutații somatice, dobândind un fenotip embrionar. Interesant este că acest fenotip embrionar este caracteristic

celulelor limfoide și nu celulelor de origine epitelială, ceea ce ar însemna că celulele tumorale epiteliale capătă caracteristici limfoide pentru a putea metastaza. O teorie pentru acumularea caracteristicilor limfoide ar fi transducția nucleară, fie prin fuziunea celulelor epiteliale cu cele mieloide, fie prin preluarea ADN tumoral prezent în circulația sanguină sau limfatică.

O metaanaliză efectuată pe 9.881 pacienți a dovedit faptul că invazia limfovasculară are un prognostic nefavorabil asupra supraviețuirii medii și asupra supraviețuirii libere de boală la pacienții în stadiu incipient. Valoarea prognostică nu a fost alterată de analiza grupului bazată pe alte caracteristici preum etnie (asiatică/nonasiatică), localizarea tumorală (colon, rect). Chimioterapia adjuvantă ar trebui luată în considerare pentru pacienții în stadiul II cu status pozitiv de invazie limfovasculară (recomandat de National Comprehensive Cancer Network), iar pacienții în stadiu I cu cancer colorectal și invazie limfovasculară ar trebui strict monitorizați (39).

### FENOMENUL DE ÎNMUGURIRE

Fenomenul migrării reale a proliferării tumorale în afara bazei tumorale la nivelul submucoasei poate fi considerat, alături de aspectele microscopice de „înmugurire” tumorală la frontul de invazie și de prezența de depozite tumorale la distanță de tumoare în țesutul perirectal, un factor de pronostic rezervat. Radioterapia neoadjuvantă produce un set complex de modificări morfologice atât la nivelul proliferărilor epiteliale maligne, cât și la nivelul structurilor tisulare normale ale rectului sau joncțiunii acestuia cu segmentul colic supraiacent aflate în vecinătatea tumorii. Ca tip histopatologic general, tumorile rectale neiradiate sunt mai ales tumori bifazice. Atunci când sunt monofazice, sunt în principiu forme slab diferențiate de adenocarcinom sau carcinoame mucinoase. Atunci când sunt bifazice, aspectul arhitectural al zonelor superficiale ale tumorii este de regulă papilar, iar în profunzime evoluează nu de puține ori spre forme slab diferențiate sau mucinoase. Sunt însoțite în mod constant de o reacție inflamatorie limfoplasmocitară mai ales moderată sau severă ca intensitate și sunt de obicei sediul unor zone de necroză intratumorală. Tumorile agresive sunt surprinse mai frecvent în faze avansate de invazie a peretelui rectal, de cele mai multe ori depășindu-l, cu fenomene de înmugurire la frontul de invazie și uneori depozite tumorale, cu extensie la ganglionii regionali la pes-

te jumătate dintre cazuri și extensie la distanță în peste 20% dintre cazuri. Măsurătorile formațiunilor tumorale în ansamblu și ale diferitelor lor componente au scos în evidență, la cazurile iradiate, o reducere a bazei tumorale, a diametrului transversal și a înălțimii tumorii, fie că a fost ulcerată sau nu, și o reducere a adâncimii craterului ulceros, dacă acesta a existat. Nu s-a observat însă o reducere și a profunzimii zonei de invazie parietală la tumorile iradiate, comparativ cu cele neiradiate, poate și pentru că, în practica curentă, nivelul maxim atins în invazia peretelui este stabilit acolo unde sunt identificate elemente celulare maligne, chiar dacă acestea prezintă sau nu elemente de degenerescență. Analiza morfometrică a demonstrat existența unei remodelări a straturilor peretelui intestinal, remodelări cantonate în special la nivelul tunicii submucoase și al tunicii musculare, care, sub influența radiațiilor, devin sediul unui proces de fibrinogenază, care duce la creșterea densității fibrelor de collagen în interstițiul celor două straturi parietale, determinând îngroșarea acestora. Prezența proliferării tumorale sub mucoasă poate îmbrăca două aspecte distincte: unul este migrarea efectivă a tumorii în afara bazei tumorale pe sub mucoasa normală. Cel de-al doilea este prezența proliferării tumorale sub mucoasa antrenată de dezvoltarea către lumen a tumorii (40).

### REAȚIA IMUNĂ PERITUMORALĂ

Organismul gazdă reacționează față de tumora malignă și printr-o reacție inflamatorie locală întâlnită în circa 50-75% dintre cazuri. Prezența acestei reacții inflamatorii la nivelul tumorii primare, constând într-un infiltrat limfocitar manșonând celulele mononucleare situate la nivelul marginii apicale a carcinoamelor colorectale invazive, reprezintă un indicator de prognostic favorabil, îmbunătățind supraviețuirea (18,23). În raport cu gradul infiltrației limfoplasmocitare peritumorale, unii autori au raportat că proporția bolnavilor care dezvoltă metastaze este zero în cazul tumorilor cu infiltrație marcată, scăzută (31%) în cazul infiltrației peritumorale moderate și ridicată (circa 77%) în cazul celor fără infiltrat limfocitar peritumoral (17,18). Reacția stromei limfatice s-a stabilit că este un element de prognostic pentru recidivă locală în cancerul rectal și reprezintă un factor de prognostic al

supraviețuirii în cancerul colonic. Un aspect particular îl constituie prezența unor agregate limfoide numeroase la nivelul muscularei proprii sau în țesuturile grase pericoliche în jurul carcinoamelor invazive, asemănătoare cu cele din boala Crohn („reacție Crohn-like“), care se corelează cu o îmbunătățire a supraviețuirii (18,23). Acest pattern histologic se asociază frecvent cu tumorile care exprimă o instabilitate microsatelitară, considerat factor de prognostic favorabil.

### EVIDENȚIEREA CELULELOR TUMORALE CIRCULANTE

Evidențierea celulelor tumorale circulante (biopsia lichidă) în sângele bolnavilor tratați de cancer rectal s-a dovedit a fi un factor prognostic important în evoluția bolnavilor atât sub aspectul supraviețuirii, cât și al recidivei (41). Celulele tumorale circulante pot fi detectate în proporție de 30% la bolnavii cu cancer colorectal avansat (42). Cohen SJ și colab. consideră că prezența și nivelul CTC în cursul terapiei cancerului colorectal metastatic reprezintă factorul independent prognostic cel mai important pentru supraviețuirea fără progresie (PFS – progression free survival) și supraviețuirea globală (OS overall survival) (43).

Într-un studiu pe 93 de bolnavi, Yalcin S și colab. găsesc că recidiva tumorală a fost semnificativ mai redusă la bolnavii fără sau cu număr redus al CTC, comparativ cu bolnavii care au prezentat un număr mai mare sau stabil de CTC (41). Progresia bolii a fost prezentă doar la 2 din 8 bolnavi cu nivel scăzut al CTC, în timp ce recidiva tumorală sau progresia bolii s-au produs la 13 din 14 bolnavi care prezentau un nivel crescut de CTC (41). Prezența CTC este asociată în alte studii în proporție importantă (82%) cu recidiva tumorală (44), CTC fiind un factor predictiv al recidivei după chirurgia cancer colo-rectal (45).

### CONCLUZII

Factori predictivi în apariția cancerului colorectal pot fi depistați acum ușor la ambele sexe prin parcurgerea tuturor etapelor clinico-biologice, histopatologice și genetice, analizându-se astfel progresia bolii, riscul de recidivă, metastazarea în alte organe, supraviețuirea globală.



## BIBLIOGRAFIE

1. American Cancer Society. Statistics for 2004. January, 2005.
2. National Cancer Institute. Colon cancer treatment. January 2005.
3. Jemal A, Clegg LX, Ward E et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*. 2004;101:3-27.
4. Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF et al. Food groups and colon cancer risk African-Americans and Caucasians. *Int J Cancer*. 2004;109:728-736.
5. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Fier E, Thun MJ. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(1):8-29.
6. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol*. 2004;13(2-3):119-124.
7. Russel AH, Pelton J, Reheis CE, Wisbeck WM, Tong D, Dawson LE. Adenocarcinoma of the colon: an autopsy study with implications for new therapeutic strategies. *Cancer*. 1985;56(6):1446-51.
8. Takahashi K, Matsumoto H, Yamaguchi T et al. Colorectal cancer. *Gan to Kagaku Ryoho*. 2009;36(9):1408-13.
9. Prochotsky A, Okolicany R, Sekac J, Skultety J. Diagnosis and management of local and locoregional recurrence of colorectal carcinoma. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2009;110(9):569-73.
10. Rusu P, Laur V, Levca C, Patraşcu O. Optimizarea tratamentului chirurgical radical în cancerul colorectal ocluziv. Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din RM, 2014.
11. Roedel C. Radiation therapy combined with novel chemotherapy regimens and targeted agents for patients with rectal cancer. American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting Educational Book, 2008:146-151.
12. Rusu P, Laur V, Ciobanu M, Levca C, Patraşcu O. Tendințele epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova. Conferințele Institutului de Oncologie Iași, Zilele Oncologiei leșene, ediția a VIII-A, Iași, 22-24 noiembrie 2012.
13. Mariela Militaru. Recurența cancerului colorectal. *Viața Medicală* 2018;46(1503).
14. Bresalier R. Malignant Neoplasms of the Large Intestine. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease (Pathology / Diagnosis / Management)*. Philadelphia, London, New York: Saunders; 2002, p. 2215-2263.
15. Rao BN, Pratt CB, Fleming ID, Dilawari RA, Green AA, Austin BA. Colon carcinoma in children and adolescents: A review of 30 cases. *Cancer*. 1985;55(6):1322-1326.
16. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fischer B, Glass A, Lawrence W, Lerner H, Cruz AB, Shibata D. The prognostic significance of tumor and location and bowel obstruction in Dukes B and Colorectal cancer: Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg*. 1983;198(6):743-52.
17. Mogoș D, Păun M. Prognostic cancerului de colon. În: Mogoș D, Vasile I, editors. *Cancerul de colon*. Craiova: Editura Aius, 2000, p. 503-519.
18. Bărbulescu M. Factori prognostici în chirurgia cancerului colorectal. *Jurnalul de Chirurgie*, Iași 2007;3(2).
19. Ree PC, Marks JE, Moosa AR, Levin B, Platz CE. Rectal and rectosigmoid carcinoma: Physician's prediction of local recurrence. *J Surg Res*. 1975;18(1):1-7.
20. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1096-1102.
21. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1983;198(2):159-163.
22. Kuvshinov B, Maghfoor I, Miedema B, Bryer M, Westgate S, Wilkes J, Ota D. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2):163-169.
23. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Pathology of Colorectal Cancer. In: Rustgi AK, Crawford JM, editors. *Gastrointestinal Cancer*. Saunders; 2003. p. 429-444.
24. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89(8):327-334.
25. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):350-357.
26. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JK, van de Velde CJ, Leer JW. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1131-1120.
27. Genetics Home Reference. Genes. KRAS. <http://ghr.nlm.nih.gov>.
28. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; KRAS, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
29. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, Moosmann N, Hiddemann W, Kirchner T. The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies – The Importance of KRAS Mutation Analysis and EGFR Status. *Deutsches Arzteblatt*. 2009;106(12):202-6.
30. Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer*. 1958;12(3):309-320.
31. Compton CC, Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(6):295-308.
32. Dukes CE. The surgical pathology of rectal cancer. *J Clin Pathol*. 1949;2(2):95-98.
33. Bjerkeset T, Morlid I, Mork S, Soreide O. Tumor characteristics in colorectal cancer and their relationship to treatment and prognosis. *Dis Colon Rectum*. 1987;30(12): 934-938.
34. Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg*. 1992;216(6):633-638.
35. Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Netta S, Basdanis G, Paramythiotis D, Zatagias A, Berovalis P, Harlaftis N. Prognostic significance of mucinoin component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol*. 2004;8(suppl 1):123-125.
36. Kakar S, Smyrk TC. Signet ring cell carcinoma: Correlations between microsatellite instability, clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol*. 2005;18(2):244-249.
37. Bognel C, Rekecewicz C, Mankarios H, Duvillard P, Prade M, Ducreux P, Kac J, Rougier P et al. Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: A multivariate analysis on 339 patients with curative resection. *Eur J Cancer*. 1995;31A(6):894-898.
38. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(2):311-318.
39. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu J-B, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46565-79.
40. Cecil Sorin Mirea. Modificări morfologice induse de radioterapia neoadjuvantă în cancerul rectal – Teză de doctorat, Craiova 2014.
41. Yalcin S, Kilickap S, Portakal O et al. Determination of Circulating Tumor Cells for Detection of Colorectal Cancer Progression or Recurrence. *Hepato-Gastroenterology*. 2010;57:1395-1398.
42. Molnar B, Ladanyi A, Tanko L et al. Circulating tumor cells clusters in the peripheral blood of colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2001;7:4080-5.
43. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(7):1223-1229.
44. Koch M, Kienle P, Kastrati D et al. Prognostic impact of hematogenous tumor cell dissemination in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2006;118:3072-7.

45. Allen-Mersh TG, McCullough TK, Patel H, Wharton RQ, Glover C, Jonas SK. Role of circulating tumour cells in predicting recurrence after excision of primary colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 2007;94(1):96-105.
46. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-163.
47. Bresalier R. Malignant Neoplasms of the Large Intestine, In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease (Pathology / Diagnosis / Management)*. Philadelphia, London, New York: Saunders; 2002, p. 2215-2263.