

# CORRELATIONS BETWEEN CLINICO-PATHOLOGICAL AND PROGNOSTIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

## *Corelații între parametrii clinico-patologici și prognostici la pacienții cu neoplasme rectale*

Asist. Univ. Dr. Dr. Teodor Florin Georgescu<sup>1,2</sup>, Conf. Dr. Claudiu Ștefan Turculeț<sup>1,2</sup>,  
Asist. Univ. Dr. Dragoș Eugen Georgescu<sup>2,3</sup>, Prof. Dr. Mircea Beuran<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic de Urgență, București, România*

<sup>2</sup> *Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

<sup>3</sup> *Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic „Dr. Ion Cantacuzino”, București, România*

### ABSTRACT

The objective of this paper was to find correlations between clinico-pathological parameters and survival and tumor recurrence indices with the purpose of improving treatment results and assess better the prognosis of the patients with rectal cancer. The study included 69 patients with rectal cancer in stages I-III according to the AJCC classification (8th edition), who didn't undergo neoadjuvant treatment and were operated (curative surgery) in the General Department of the Emergency Clinical Hospital Bucharest in a period of 2 years, 01.01.2016 – 31.12.2017. Our statistical analysis showed significant correlations between the quality of the mesorectum and tumor localization, type of surgery or overall survival. Also, we registered important associations between the N stage from TNM classification and tumor grading or lymphovascular invasion. In conclusion, we can say that these correlations observed in our study between clinico-pathological and prognostic parameters in patients with rectal cancer are useful in the treatment and for determining the outcome of these patients.

**Keywords:** rectal cancer, mesorectum, grading, lymphovascular invasion

### REZUMAT

Obiectivul acestei lucrări a fost acela de a găsi corelații între parametrii clinico-patologici și anumiți indici legați de supraviețuire și recurență tumorală, având scopul de a îmbunătăți rezultatele terapeutice și de a aprecia mai exact prognosticul pacienților cu neoplasme rectale. Studiul a inclus 69 de pacienți diagnosticați cu tumori rectale maligne în stadiile I-III ale clasificării AJCC (ediția a VIII-a), ce nu au urmat tratament neoadjuvant și au suferit intervenții chirurgicale curative în cadrul Clinicii de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență București pe durata a 2 ani, în intervalul 01.01.2016 – 31.12.2017. În urma analizei statistice, am obținut corelații semnificative între calitatea mezorectului și localizare, tipul operației practicate, respectiv supraviețuirea globală (OS). De asemenea, am înregistrat asocieri reprezentative statistic între stadiul N din clasificarea TNM și grading-ul tumoral sau invazia tumorală limfovaculară (LVI). În concluzie, putem afirma că aceste corelații decelate în studiul nostru între parametrii clinico-patologici și prognostici la bolnavii cu neoplasme rectale sunt utile în tratamentul și aprecierea prognosticului acestor pacienți.

**Cuvinte cheie:** neoplasme rectale, mezorect, grading, invazie limfovaculară

### INTRODUCERE

Cancerul colo-rectal este cea mai frecventă malignitate a tractului gastrointestinal și a patra cauză de deces prin cancer în lume. O treime dintre aceste cazuri este reprezentată de neoplasmul rectal [1].

Managementul cancerului rectal necesită o evaluare exactă a localizării sale. Diferențele anatomice care deosebesc neoplasmul rectal de cel colonic includ limitele înguste și osoase ale pelvisului, care fac rezecția mai dificilă, și absența seroasei sub re-

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Dragoș Eugen Georgescu

E-mail: gfdragos@yahoo.com

flexia peritoneală, ce facilitează creșterea tumorală în țesutul perirectal, favorizând recidiva tumorală [2].

Punctul cheie al tratamentului neoplasmului rectal este reprezentat de rezecția chirurgicală curativă. Progrese importante în ceea ce privește controlul local al bolii și supraviețuirea s-au înregistrat odată cu implementarea tehnicii rezecției totale a mezorectului și tratamentului neoadjuvant [3,4].

În ultimii ani, s-a pus accentul pe o examinare histopatologică minuțioasă a specimenului chirurgical cu scopul de a realiza o stadializare corectă și de a identifica alți parametri ce pot influența prognosticul pacienților cu neoplasme rectale [5].

Scopul acestui studiu a fost de a găsi corelații între parametrii clinico-patologici și prognostici pentru a îmbunătăți rezultatele terapeutice în cadrul patologiei neoplazice rectale.

## MATERIAL ȘI METODE

Lotul de pacienți analizat a inclus 69 de pacienți cu neoplasme rectale, ce au suferit intervenții chirurgicale curative în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București în intervalul de timp 01.01.2016 – 31.12.2017.

Criteriile de includere ale pacienților în studiu au constat în:

- diagnosticarea cancerului rectal în stadiile I-III după clasificarea AJCC (a VIII-a ediție);
- operațiile curative au fost practicate în cadrul Clinicii de Chirurgie a Spitalului Clinic de Urgență București.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de:

- pacienții ce au urmat tratament oncologic neoadjuvant;
- pacienții cu neoplasme de jonctiune recto-sigmoidiană.

Baza de date utilizată pentru realizarea studiului a inclus informații ce au fost colectate din sistemul

informatic Hipocrate destinat Spitalului Clinic de Urgență București, din foile de observație clinică, din alte documente medicale ale pacienților și din buletinele histopatologice. Au fost urmărite următoarele caracteristici clinico-patologice și prognostice: vârsta, localizarea tumorii, intervenția chirurgicală, calitatea mezorectului, stadiul tumoral, grading-ul tumoral, prezența invaziei limfovaskulare, supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără recurență tumorală (DFS). Perioada medie de urmărire postoperatorie a fost de aproximativ 22 de luni.

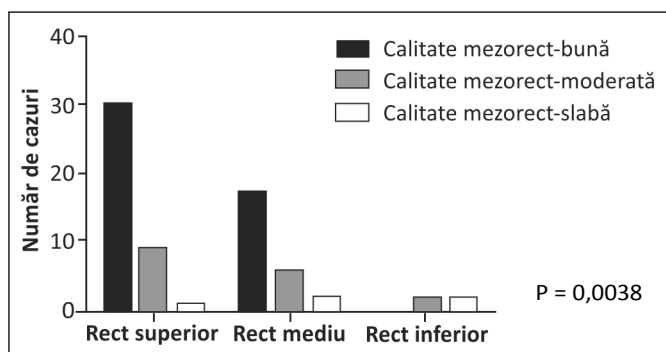
Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programelor GraphPad 6 Prism și MedCalc 14.1. Pentru obținerea asocierilor dintre parametrii studiați s-au utilizat următoarele teste: t student, Anova, la care am adăugat corectura Bonferoni, Pearson, Spearman, Chi Square și Kaplan Meyer. Puterea statistică a fost echivalată cu o putere p mai mică de 0,05.

## REZULTATE

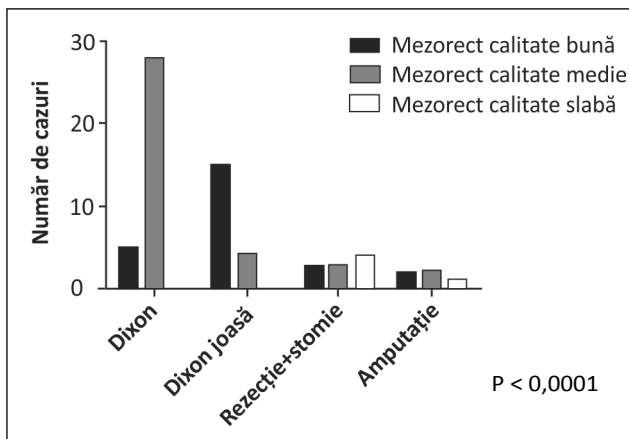
Vârsta medie a pacienților din lotul studiat a fost de aproximativ 67 de ani. Nu am înregistrat relații reprezentative statistic între vârstă și ceilalți parametri studiați.

În ceea ce privește localizarea cancerului rectal, majoritatea tumorilor (40) au avut ca punct de plecare rectul superior. Acest lucru este de înțeles, având în vedere că studiul a inclus doar pacienții ce nu au urmat tratamente neoadjuvante. Am obținut o corelație semnificativă statistic între localizarea neoplasmului rectal și calitatea mezorectului (figura 1).

După cum se poate observa din figura 1, există o diferență a calității mezorectului în funcție de localizarea tumorii rectale. Astfel, cu cât tumora este mai sus situată, cu atât rezecția va fi mai corectă din punct de vedere oncologic, iar calitatea mezorectului mai bună. Ținând seama de această constatare,



**FIGURA 1.** Relația dintre localizarea tumorii rectale și calitatea mezorectului



**FIGURA 2.** Calitatea mezorectului în funcție de intervenția chirurgicală practică

când ne aflăm în fața unei tumori rectale jos situate, trebuie să acordăm o atenție sporită tehnicii chirurgicale pentru a obține integritatea marginii circumferențiale de rezecție și a fasciei mezorectale.

Referitor la tipul intervenției chirurgicale practicate, cel mai frecvent procedeu realizat a fost reprezentat de rezecția anterioară de rect (Dixon). Am reușit să descoperim o asocierie reprezentativă statistic între tipul operației efectuate și calitatea mezorectului (figura 2).

Se poate constata din figura 2 că s-a înregistrat cea mai slabă calitate a mezorectului în cazul operației Hartmann. Acest lucru poate fi explicat într-o oarecare măsură prin faptul că această operație se practică de cele mai multe ori în urgență, când chirurgul poate neglija dezideratele oncologice ale intervenției chirurgicale, fiind mai degrabă axat pe prognosticul vital al pacientului.

Analizând prognosticul la distanță al pacienților din grupul studiat, am observat o corelație între calitatea mezorectului și supraviețuirea globală (OS). Prognosticul pacienților este direct influențat de calitatea mezorectului rezultat în urma intervenției

chirurgicale. Astfel, cea mai bună supraviețuire (OS) o înregistrează bolnavii cu o calitate bună a mezorectului, urmași de cei cu o calitate moderată, iar cea mai slabă supraviețuire o au pacienții cu o slabă calitate a mezorectului (figura 3). Aceleași rezultate s-au obținut și în cazul supraviețuirii fără recurență tumorală locală sau la distanță (DFS), însă asocierile nu sunt semnificative statistic.

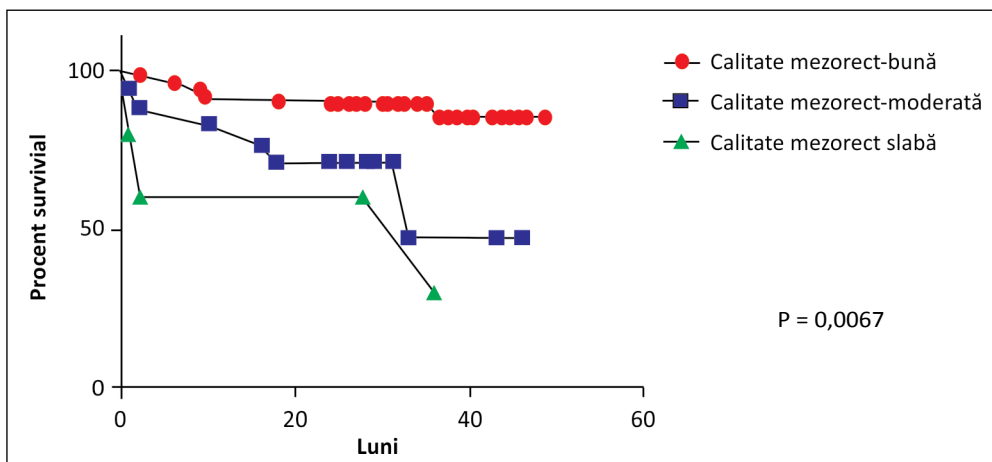


**FIGURA 4.** Secțiuni prin specimen chirurgical de rect tumoral cu evidențierea marginii circumferențiale de rezecție (CRM)

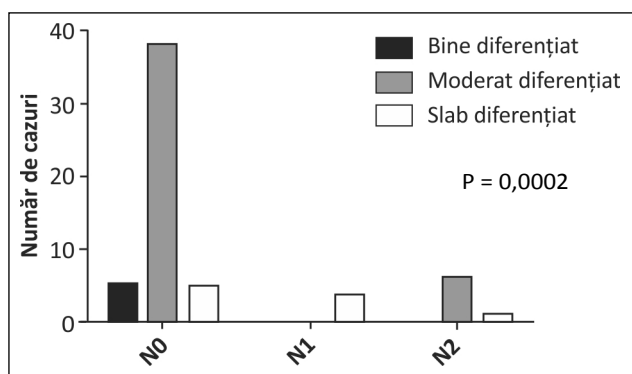
În ceea ce privește stadializarea TNM a tumorilor rectale, am decelat legături semnificative statistice între stadiul N și grading-ul tumoral sau invazia tumorală limfovaculară (figurile 5 și 6).

Din figura 5 se poate evidenția faptul că stadiul N din clasificarea TNM este cu atât mai mare cu cât tumora este mai slab diferentiată.

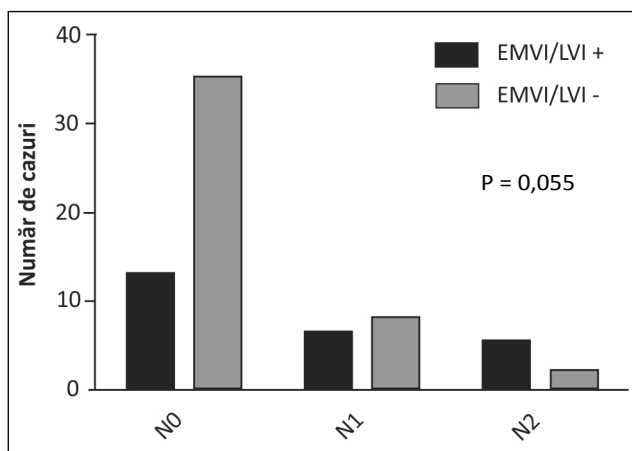
Din figura 6 putem trage concluzia că absența invaziei tumorale limfovaculară este asociată frecvent cu stadii N mici.



**FIGURA 3.** Supraviețuirea globală (OS) în funcție de calitatea mezorectului



**FIGURA 5.** Stadiul N (TNM) în raport cu grading-ul tumoral



**FIGURA 6.** Stadiul N în relație cu invazia tumorală limfovaculară (LVI)

## DISCUȚII

Descoperirea unor factori ce pot aprecia tratamentul și prognosticul pacienților cu neoplasme rectale este vital pentru îmbunătățirea rezultatelor terapeutice în cadrul acestei patologii.

Prezența țesutului tumoral la nivelul marginii circumferențiale de rezecție (CRM) reprezintă un factor de prognostic negativ în evoluția cancerului rectal. Invadarea marginii circumferențiale mezorectale este asociată în unele studii internaționale cu localizările inferioare ale neoplasmului rectal, cu experiența chirurgului, cu stadiul TNM sau cu dimensiunile tumorii [6]. Totodată, datele din literatura de specialitate arată o relație directă între planul de disecție utilizat în timpul intervenției chirurgicale, ce corespunde calității mezorectului, și invadarea marginii mezorectale. Astfel, marginea circumferențială de rezecție este cu atât mai afectată cu cât calitatea mezorectului este mai slabă [7,8]. Aceste rezultate confirmă observația noastră că localizările inferioare ale tumorii rectale sunt asocia-

te cu specimene mezorectale slab calitative. Alte lucrări internaționale au constatat o calitate a mezorectului superioară în cazul tumorilor localizate la peste 5 cm de linia ano-cutanată comparativ cu cele situate sub această limită [9-11].

În ceea ce privește operațiile practicate, am observat o preponderență a rezecțiilor anterioare de rect, urmate de rezecțiile abdomino-perineale. Similar cu alte cazuri prezentate în literatură, am înregistrat într-un singur caz, o rezecție multiviscerală din cauza gradului de invazie locală [12]. Calitatea mezorectului a fost corelată în studiul nostru cu intervenția chirurgicală și cu supraviețuirea globală (OS). Astfel, o calitate mai slabă a mezorectului s-a înregistrat în cazul intervențiilor Hartmann comparativ cu rezecțiile anterioare de rect. Totodată, calitatea bună a mezorectului a fost asociată unei supraviețuiri superioare celor corespunzătoare calităților moderate și slabe mezorectale. Ținând cont de faptul că rata de invadare a marginii circumferențiale de rezecție este direct proporțională cu indicele calității mezorectale, rezultatele noastre sunt confirmate de alte studii din literatură [13-15].

În urma analizei statistice, am decelat relații reprezentative între stadiul N din clasificarea TNM și grading-ul tumoral sau invazia limfovaculară. În linie cu unele studii ce au tratat teme similare, prezența metastazelor ganglionare este mai frecventă în cazul tumorilor slab diferențiate și în eventualitatea invaziei limfovaculară [16,17]. În urma acestor corelații, importanța practică derivă din faptul că identificarea grading-ului tumoral înaintea intervenției chirurgicale, decelat prin biopsie colonoscopică, ar trebui să impună o rezecție mult mai atentă, cu o limfadenectomie corespunzătoare în cazul tumorilor slab diferențiate, fiind știut faptul că metastazele ganglionare pot trece neobservate chiar și în cazul investigațiilor imagistice de înaltă calitate.

## CONCLUZII

În concluzie, datele obținute în acest studiu au implicații practice, ele putând fi folosite pentru îmbunătățirea rezultatelor terapeutice și aprecierea mai exactă a prognosticului pacienților cu neoplasme rectale. Analiza histopatologică minuțioasă este vitală pentru aprecierea calității intervenției chirurgicale și pentru progresul managementului cancerului rectal.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
2. Glynne-Jones R, Mathur P, Elton C, Train ML. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of rectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:1049-70.
3. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
5. Nikberg M, Kindler C, Chabok A et al. Circumferential resection margin as a prognostic marker in the modern multidisciplinary management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:275-82.
6. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26(2):303-12.
7. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1729-34.
8. Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666):821-8.
9. Maslekar S, Sharma A, Macdonald A et al. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(2):168-75.
10. Leite JS, Martins SC, Oliveira J et al. Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011;13(4):381-6.
11. Garcia-Granero E, Faiz O, Munoz E et al. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: A useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer*. 2009;115(15):3400-11.
12. Georgescu TF, Bobircă A, Turculeț CȘ, Ene D, Georgescu DE, Bobircă A, Toader O, Beuran M. Multivisceral Resection in a Case of Locally Advanced Rectal Cancer and Uterine Leiomyoma. Proceedings of the the 4th Congress of the Romanian Society for Minimal Invasive Surgery in Gynecology Annual Days of the National Institute for Mother and Child Health "Alessandrescu-Rusescu". *Filodiritto Editore – Proceedings*. 2018;157:160.
13. Bown EJ, Lloyd GM, Boyle KM, Miller AS. Rectal cancer: Prognostic indicators of long-term outcome in patients considered for surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(2):147-155.
14. Marr R, Birbeck K, Garvican J et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg*. 2005;242(1):74-82.
15. Wibe A, Syse A, Andersen E et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(1):48-58.
16. McCourt M, Armitage J, Monson JRT. Rectal Cancer. *Surgeon* 2009;3:162-9.
17. Blumberg D, Paty PB, Guillem JG et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:881-85.