

## CRITERIUL ADENOPATIEI METASTATICE ÎN CANCERUL DE COLON

V. Păunescu<sup>1</sup> ✉, D. Pop-Began<sup>1</sup>, Valentina Pop-Began<sup>1</sup>, M. Lisievici<sup>2</sup>

1) Clinica chirurgicală, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni”,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2) Serviciul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” București

**METASTATIC LYMPHADENOPATHY IN COLON CANCER (Abstract):** INTRODUCTION: The incidence and prevalence of colon cancer is increasing in the last decades, in Romania. The aim of this paper is to evaluate the place of metastatic lymphadenopathy as risk factor for postoperative morbidity and mortality. MATERIAL AND METHODS: We performed a prospective study; 126 patients with colon cancer were included and prospectively reviewed. RESULTS: The men / women ratio was 70 / 56. The mean age was 65.26 years old (range 20-89 years). Most cases were in stage III ( $n=72$ , 57.14%) and IV ( $n=49$ , 38.89%) with tumors located more frequently on the left colon ( $n=86$ , 68.25%) and especially on the sigmoid colon ( $n=64$ , 50.79%). 33.33% patients ( $n=42$ ) were operated in emergency. Colic wall invasion depth ( $pT_3=49$ , 38.9%,  $pT_4=72$ , 57.1%) were accompanied by an increase in the number of affected regional lymph nodes ( $pN_1=29$ , 23.0%,  $pN_2=43$ , 34.1%). Postoperative complications occurred only in patients in stages III ( $n=11$ , 15.41%) and IV ( $n=15$ , 30.61%). The 30 days postoperative mortality rate was 19.04% ( $n=24$ ), mostly in stage  $pT_4$  tumors ( $n=18$ , 25%). Metastatic adenopathy was found as risk factor for postoperative mortality rate: 16.66% ( $n=4$ ) deaths for  $pN_1$ , 30.23% ( $n=13$ ) for  $pN_2$  and respectively 13.07% ( $n=7$ ) mortality rate for  $pN_0$ . The five years survival rate was 100% for stage I, 59.64% for stage II, 33.57% for stage III and nul for stage IV. CONCLUSIONS: The presence of metastatic adenopathy is crucial in assessing the informational value of early and late postoperative evolution.

**KEY WORDS:** COLON CANCER; METASTATIC LYMPHADENOPATHY; MORBIDITY; MORTALITY; SURVIVAL RATE

**SHORT TITLE:** Adenopatia în cancerul de colon  
Adenopathy in colon cancer

**HOW TO CITE:** Păunescu V, Pop-Began D, Pop-Began V, Lisievici M. [Metastatic lymphadenopathy in colon cancer] *Jurnalul de chirurgie (Iasi)*. 2013; 9(1): 43-52. DOI: 10.7438/1584-9341-9-1-6.

### INTRODUCERE

Cancerul de colon este una din localizările cele mai frecvente ale neoplaziilor viscerale. În România, cancerul de colon reprezintă a doua cauză de deces prin cancer, după cel pulmonar la bărbați și a treia cauză de deces la femei, după cancerul de sân și cel uterin.

În 2009 cancerul de colon a fost a doua cauză de deces în S.U.A., unde cele 147.000 cazuri noi de cancer de colon s-au însoțit de aproximativ 50.000 decese. Incidența este diferită pentru cele două sexe, fiind în

S.U.A., de 61,2 cazuri la o populație de 100.000 și de 44,8 la 100.000 pentru femei [1,2].

Incidența cancerului de colon variază în funcție de zona geografică, de aproape 20 de ori, fiind mai frecvent, în țările dezvoltate ale Europei, Americii de Nord, Australiei și Noii Zeelande, având o incidență mai scăzută în Africa, Asia și Polinezia.

Exista o serie de diferențe geografice în cadrul aceleiași țări, cum ar fi: Marea Britanie, S.U.A., Italia, unde este mai frecvent în nord decât în sud.

Received date: 30.11.2011

Accepted date: 30.08.2012

**Adresa de corespondență:** Prof. Dr. Virgil Păunescu

Str. Plutonier Petre Ionescu Nr. 12, Bloc 15, Scara A, etaj IV, Apartament 22, sector 3, Cod 032392, București

Tel.: 0040 (0) 724 39 58 53

E-mail: validor2004@yahoo.com

În general, incidența crește odată cu înaintarea în vârstă, mai ales după 40 ani, dezvoltându-se practic cu trecerea fiecărei decade de vârstă. Din păcate, în ultimul timp, nu sunt rare cazurile de cancer de colon la tineri. Se pare că incidența în continuă creștere a cancerului de colon ar putea fi reală ca urmare a acțiunii unor factori epidemiologici care acționează, mai ales în țările cu standard de viață ridicat, sau, poate să fie doar aparență, ca urmare a îmbunătățirii permanente a mijloacelor de diagnostic, ce oferă o depistare mai precoce a bolii. Depistarea precoce se asociază cu scăderea incidenței și mortalității cancerului de colon [3].

Multiple studii [4-6] au demonstrat relația dintre invazia în profunzimea peretelui colic de către tumoră și incidența metastazelor în nodulii limfatici regionali și/sau a organelor la distanță. Prezența sau absența metastazelor în nodulii limfatici regionali, unul din criteriile de clasificare a cancerului colic, justifică studiul adenopatiei metastatice în cancerul de colon.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost urmăriți prospectiv 126 pacienți cu cancer de colon. Au fost analizați mulți parametri: clinici (sex, vârstă, antecedente, boli asociate, motivele internării), date de laborator, investigații (radiologice, colonoscopice, ecografice), intraoperatorii (tipul operației - urgență sau electiv, radicală sau paliativă, localizarea tumorii pe segmentele colonului, aspectele macroscopice ale tumorii, complicațiile intraperitoneale ale neoplasmului), rezultatele examenului histopatologic (tipul histologic, gradul, modificările histologice ale nodulilor limfatici, a vaselor sanguine și limfactice), evoluția post-operatorie (complicații, decese, recidive, supraviețuirea la cinci ani).

Pentru clasificarea cancerului de colon s-au folosit criteriile agreate internațional [7,8]. Pentru codificarea cancerului de colon, Organizația Mondială a Sănătății (World Health Organization – WHO) în Clasificarea Internațională a Bolilor Oncologice a propus

indicativul I.C.D-O C18. Pentru extensia anatomică a bolii, Uniunea Internațională Contra Cancerului (International Union Against Cancer - U.I.C.C.) folosește trei criterii: „T” (tumor) pentru extensia tumorii primare în peretele colic; „N” (nodes) pentru absența sau prezența extensiei metastazelor în nodulii limfatici și „M” (metastasis) pentru absența sau prezența metastazelor la distanță.

Supraviețuirea la cinci ani a fost calculată folosind indicii bruți și indicii corecți. Indicii corecți au luat în considerare și mortalitatea generală pe grupe de vârstă și valorile procentuale au fost corectate cu câte un procent pentru fiecare an de evoluție postoperatorie.

Pentru estimarea corectă a relațiilor dintre parametrii analizați, aceștia au fost ordonați după importanța dată de valorile absolute ale coeficienților și s-a efectuat cu softul Epi Info folosind regresia logistică multiplă.

### REZULTATE

Din cei 126 pacienți cu cancer de colon, 55,55% ( $n=70$ ) au fost de sex masculin. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă se remarcă predominanța decadelor a 7-a și a 8-a, fiecare cu câte 41 de cazuri (32,53%). Media vârstei întregului lot este de 65,26 ani (limite: 20-89 ani), mai mare pentru femei (media vârstei 65,98 ani; limite: 20-88 ani).

Dintre antecedentele semnificative întâlnite în acest studiu, menționăm: colecistectomia ( $n=16$ ; 12,69%), apendicectomia ( $n=14$ ; 11,11%), polipoza colică ( $n=4$ ; 3,17%), alte afecțiuni neoplazice ( $n=3$ ; 2,38%) și rezecția gastrică ( $n=3$ ; 2,38%). Dintre bolile asociate, cele mai frecvente, au fost afecțiunile cardiovasculare ( $n=59$ ; 46,82%) mai ales la pacienții vârstnici. Simptomele cele mai des întâlnite la pacienții operați au fost reprezentate de tulburările tranzitului intestinal ( $n=91$ ; 72,22%), urmate de durerea abdominală difuză ( $n=88$ ; 69,84%) și de modificările digestive nespecifice ( $n=62$ ; 49,20%). Diagnosticul imagistic s-a bazat în

special pe colonoscopie ( $n=62$ ; 49,21%) și irigografie ( $n=27$ ; 21,42%), iar în cazurile de urgență, radiografia simplă a abdomenului ( $n=32$ ; 74,41%) și ecografia ( $n=27$ ; 21,42%) au adus date importante.

Analizele de laborator au evidențiat următoarele: anemie ( $n=83$ ; 65,87%), tulburări hidroelectrolitice ( $n=63$ ; 50%), leucocitoză ( $n=38$ ; 30,15%). Pacienții operați electiv au avut în special anemie ( $n=62$ ; 74,69%), iar cei operați în urgență au prezentat, mai frecvent, tulburări hidroelectrolitice ( $n=25$ ; 58,13%).

Intervențiile în urgență au fost efectuate pentru ocluzie intestinală ( $n=37$ ; 88,10%), procese septice intraperitoneale ( $n=4$ ; 9,52%) și hemoragie digestivă gravă ( $n=1$ ; 2,38%).

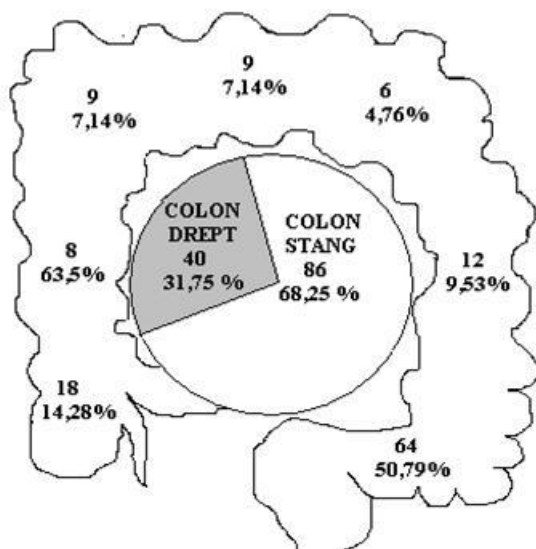


Fig. 1 Repartiția tumorilor pe segmentele colice

La intervenția chirurgicală, tumora a fost localizată în cele mai multe cazuri pe colonul stâng ( $n=86$ ; 68,25%) și, mai ales, pe sigmoid ( $n=64$ ; 50,79%). Pe colonul drept ( $n=40$ ; 31,74%) a fost localizată mai frecvent pe cec ( $n=18$ ; 14,28%) (Fig. 1). La examenul histologic al pieselor s-a remarcat predominanța adenocarcinoamelor tubulare ( $n=96$ ; 76,19%), urmat de adenocarcinomul mucinos ( $n=15$ ; 11,90%) și de cel papilifer ( $n=10$ ; 7,93%). Gradingul tumorii a fost, cel mai frecvent, moderat diferențiat ( $G_2$ ) ( $n=55$ ; 43,61%) și, mai rar, cel nediferențiat ( $G_3$ ) ( $n=21$ ; 16,66%). Stadializarea s-a efectuat

după criteriile clinice TNM și cele patologice, pTNM.

Tumora a invadat doar submucoasa ( $pT_1$ ) doar într-un singur caz (1,58%). În celelalte cazuri, s-a soldat cu modificări ale peretelui colic, identificate prin palpare, produse de invazia muscularei proprii ( $pT_2$ ) ( $n=4$ ; 3,21%) sau a depășit seroasa sau a invadat țesutul pericolic neperitonizat ( $pT_3$ ) ( $n=49$ ; 38,91%) sau, în cele mai multe cazuri, a invadat direct alte organe sau structuri, sau a fost perforată ( $pT_4$ ) ( $n=72$ ; 57,1%).

Criteriul „N” se referă la adenopatia regională metastatică și necesită examenul histologic a cel puțin 12 noduli limfatici. Invazia a fost prezentă până în trei noduli limfatici regionali ( $pN_1$ ) la 23,01% din cazuri ( $n=29$ ); 34,15% din cazuri ( $n=43$ ), au prezentat peste trei limfonoduli invadați neoplazic ( $pN_2$ ). Ca parametri histologici adiționali în invazia limfatică s-au identificat reacția sinusală sub forma histiocitozei ( $n=5$ ; 9,37%) și a hiperplaziei foliculare ( $n=3$ ; 2,38%), dar și invazia venoasă ( $n=4$ ; 3,17%). Metastaze în nodulii limfatici aflați la distanță au fost identificate la 6,34% din cazuri ( $n=8$ ).

Criteriul „M” se referă la existența metastazelor la distanță ( $pM_1$ ) ( $n=49$ ; 38,9%).

Cele trei criterii TNM au permis stadializarea. Invazia tumorii în peretele colic ( $pT_1$ ), în absența metastazelor s-a întâlnit într-un singur caz – stadiul I (0,79%). Invazia tumorii în țesutul pericolic neperitonizat ( $pT_3$ ) sau a invaziei directe a altor organe ( $pT_4$ ), fără invazie a limfonodulilor sau metastaze, a caracterizat stadiul II ( $n=4$ ; 3,17%).

Prezența metastazelor în nodulii limfatici regionali ( $pN_1 - pN_2$ ) – stadiul III, a fost notată la 72 cazuri (57,14%).

Metastazele la distanță (stadiul IV) au fost raportate la 49 de cazuri (38,89%).

În evoluția postoperatorie a celor 126 pacienți, 26 (20,63%) dintre ei au prezentat complicații. Acestea au fost mai frecvente în stadiul IV ( $n=15$ ; 30,6%) și la vârstnicii din decada a 7-a ( $n=10$ ; 11,11%).

Complicațiile postoperatorii au survenit după intervențiile efectuate în urgență ( $n=14$ ; 32,55%) sau electiv ( $n=12$ ; 14,45%). Complicațiile au fost mai frecvente la pacienții cu boli asociate, în special cele cardiovasculare. Cea mai frecventă complicație postoperatorie a fost reprezentată de fistula anastomotică prezentă după operațiile radicale efectuate în urgență ( $n=3$ ; 7,14%) sau electiv ( $n=4$ ; 4,76%). Celelalte complicații septice intraperitoneale ( $n=4$ ; 3,17%) și parietale ( $n=5$ ; 3,96%) confirmă caracterul septic al chirurgiei cancerului de colon.

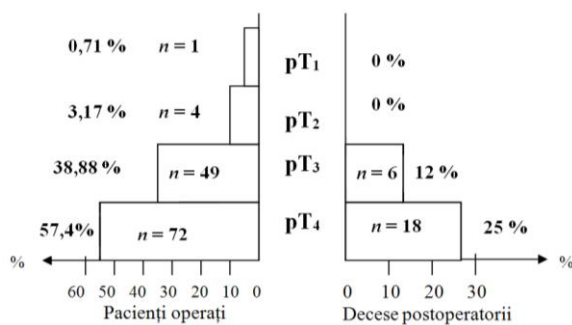


Fig. 2 Repartiția deceselor postoperatorii în funcție de stadiul tumorii

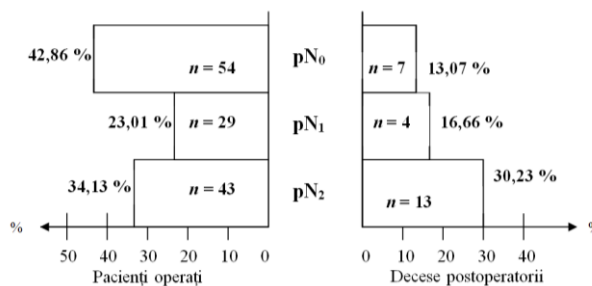


Fig. 3 Repartiția deceselor postoperatorii în funcție de prezența invaziei limfonodurilor

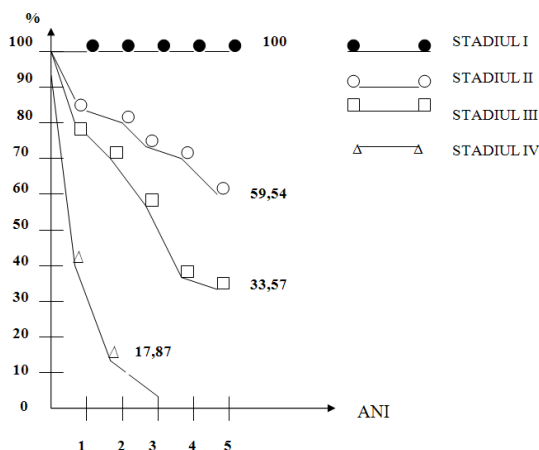


Fig. 4 Supraviețuirea la 5 ani

După intervențiile în urgență pentru neoplasm de colon complicat s-au înregistrat insuficiență renală acută ( $n=4$ ; 9,52%) și insuficiență cardiacă acută ( $n=2$ ; 4,76%).

Mortalitatea în primele 30 de zile postoperator a fost de 19,04% ( $n=24$ ). Factorii de risc pentru deces au fost: vârsta peste 70 de ani ( $n=19$ ; 79,6%), sexul masculin ( $n=15$ ; 62,5%), tumorile situate pe colonul stâng ( $n=15$ ; 62,5%), tumorile în stadiul pT<sub>4</sub> ( $n=18$ ; 75%) și metastazele la distanță (pM<sub>1</sub>) ( $n=17$ ; 70,83%) (Fig. 2).

Decesele au fost influențate de prezența adenopatiei metastatice: 16,66% ( $n=4$ ) pentru pN<sub>1</sub> la 30,23% ( $n=13$ ) pentru pN<sub>2</sub>, față de 13,07% ( $n=7$ ) pentru pN<sub>0</sub> (Fig. 3).

Supraviețuirea corectată la cinci ani, de 100% pentru stadiul I, a scăzut la 59,54% în stadiul II. În stadiul III, supraviețuirea depinde de numărul nodurilor limfatici cu metastaze și scade la 33,57%. În stadiul IV, indiferent de criteriul T sau N, nu s-a înregistrat supraviețuire peste 3 ani postoperator; un factor agravant l-a constituit carcinomatoza peritoneală, prezentă la 11 dintre cei 49 de pacienți (22,41%) aflați în stadiul IV. (Fig. 4).

## DISCUȚII

Majoritatea tumorilor maligne ale colonului, aproximativ 95% sunt adenocarcinoame, așa cum reiese și din prezentul studiu. Conceptul chirurgiei oncologice curative în cancerul de colon include rezecția în bloc a tumorii primare, cât și a teritoriului de drenaj vascular și limfatic al tumorii [9-11]. Prezența sau absența metastazelor în nodulii limfatici regionali, unul din criteriile de clasificare a adenocarcinoamelor colonului de către U.I.C.C. [7] are importanță atât în tratamentul, cât și în prognosticul cancerului de colon [12,13]. Relația dintre extensia locală a tumorii și incidența metastazelor în nodulii limfatici a fost demonstrată de către Cuthert Dukes, încă din 1939 [14]. Clasificarea stadiului patologic, care a fost propusă inițial de Dukes pentru cancerul de rect și, apoi, extinsă la cancerul de colon, a

fost modificată în repetate rânduri din cauza confuziilor pe care le-a generat [14]. Această clasificare nu ia în considerare metastazele la distanță, nu se referă la formele incipiente ale cancerului localizat la submucoasă și nu face referiri la numărul nodulilor limfatici invadați.

Pentru aprecierea extensiei anatomice a cancerului colic, U.I.C.C. folosește clasificarea stadială clinică TNM și clasificarea patologică pTNM. Pentru nodulii limfatici regionali se folosesc următoarele simboluri [7]:  $N_x / pN_x$  – nodulii limfatici regionali nu pot fi apreciați;  $N_0 / pN_0$  – nu sunt metastaze în nodulii limfatici regionali pericolici;  $N_1 / pN_1$  – metastaze prezente în 1-3 noduli limfatici regionali pericolici;  $N_2 / pN_2$  – metastaze prezente în 4 sau mai mulți noduli limfatici regionali pericolici.

Pentru aprecierea metastazelor în nodulii limfatici regionali, examenul histologic trebuie să includă analiza a peste 12 noduli limfatici. Intraoperator, frecvent se identifică noduli limfatici măriți de volum, și care, reflectă reacția organismului gazdă. În aceste adenopatii poate fi întâlnită hiperplazia foliculară sau hiperplazia corticală, sau ambele.

Incidența metastazelor în nodulii limfatici este legată de profunzimea invaziei peretelui colic de către tumoră. Riscul invaziei limfatice și al metastazelor în nodulii limfatici apare doar când tumora invadează muscularis mucosae. Studiile de microscopie optică și electronică au confirmat existența limfaticelor la nivelul muscularis mucosae, care este o bandă de țesut muscular neted ce se află la joncțiunea dintre mucoasă și submucoasă. Datele referitoare la limfaticele intramurale explică invazia tumorală [15-18]. Vasele limfatice formează plexuri, ce comunică între ele: plexul submucos, plexurile limfatice în musculatura proprie, în musculatura circulară și în musculatura longitudinală, și, plexul limfatic submucos. Fluxul limfatic în peretele colic este, în principal, radial și circumferențial, și mai puțin, longitudinal. Tumorile cu localizare mezenterică pe colon

invadează mai ușor vasele sanguine și limfatice, ceea ce explică prognosticul mai grav, comparativ cu tumorile localizate antimezenteric [19]. Regiunea mezenterică a muscularei mucosae este mult mai bogată într-o rețea de vase, decât porțiunea antimezenterică. Fluxul limfatic subseros este colectat de către vase limfatice ce ajung la joncțiunea cu mezenterul; confluența acestora formează agregate limfatice, care se găsesc la baza apendicilor epiploici sau la nivelul teniilor anterioară și posterioară. Căile limfatice extramurale merg de-a lungul vaselor în sens centripet până la rădăcina mezenterului. Drenajul limfatic al colonului se suprapune drenajului vascular. Pentru colon, nodulii limfatici regionali sunt nodulii pericolici localizați de-a lungul arterelor ileo-colică, colică dreaptă, colică medie, colică stângă, mezenterică inferioară, sigmoidiană și rectală superioară.

Direcția fluxului limfatic extramural și a metastazelor este de-a lungul limfaticelor asociate pediculilor vasculari apropiați în funcție de localizarea tumorii. Fluxul limfatic al colonului este din aproape în aproape. În unele cazuri, invazia nodulilor limfatici se face prin sărirea primelor stații, „jump metastases”. Rețeaua limfatică dintre stațiile de noduli limfatici regionali poate fi scurtcircuitată de alte vase limfatice sau există vase limfatice, care drenează spre alte grupuri de noduli limfatici. Existența căilor suplimentare de drenaj în cancerul de colon explică posibilitatea metastazării mult mai rapide a unor tumori. Vasele limfatice care pleacă din nodulii ileocolici, în afara drenării în nodulii limfatici mezenterici superiori, sunt vase limfatice care trec anterior de pancreas și ajung la nodulii pilorici și subpilorici sau prezintă anastomoze limfovenoase. Limfaticele flexurii colice drepte drenează în nodulii limfatici mezenterici superiori, dar și în nodulii limfatici gastroepiploici și explică posibilitatea metastazării rapide a tumorilor localizate la nivelul flexurii colice drepte. În cazul blocării metastatice a nodulilor colici medii, apar metastaze retrograde, ce ajung în nodulii limfatici cecali și cei gastroepiploici,

produse pe calea arcadei marginale și prin conexiuni cu alte grupe de noduli limfatici. Limfaticile flexurii splenice drenează spre nodulii limfatici mezenterici superiori, spre nodulii limfatici mezenterici inferiori, dar și spre nodulii hilului splenic și spre nodulii limfatici din ligamentul gastrocolic.

Însămânțarea limfatică include metastaze în nodulii limfatici regionali, nodulii limfatici de la distanță canalul toracic, sistemul cav și diseminarea metastatică viscerală. Procesul de metastazare la distanță este un proces prin invazie „pas cu pas” de către tumoră pe calea venei porte și apoi diseminarea la distanță pe cale vasculară sau prin diseminare simultană la distanță pe calea vaselor sanguine și limfatice. Acestea li se adaugă însămânțarea locală, care poate fi: continuă, cu penetrarea seroasei și metastaze peritoneale și discontinuă cu însămânțarea secundară manevrelor chirurgicale cu recurența loco-regională a tumorii sau însămânțarea intraluminală.

Cunoașterea căilor de diseminare în cancerul de colon este importantă în alegerea procedurilor chirurgicale [9,10]. Localizarea tumorii primare impune rezecția suficientă de intestin și mezențer și include drenajul limfatic de-a lungul pediculilor vasculari, dar și drenajul limfatic secundar. Limfadenectomia necesită cunoașterea anatomiei normale a limfaticelor și a căilor de metastazare [16]. Limfadenectomia sistematică pentru cancer are ca scop prevenirea potențialului metastatic în nodulii limfatici din teritoriul de drenaj al tumorii primare și îmbunătățirea prognosticului [20]. Efectuarea limfadenectomiei sistematice și rezecția extinsă este condiția esențială pentru stadializarea patologică a tumorii și a instituirii tratamentului adjuvant. Absența metastazelor în nodulii limfatici este de prognostic bun [21].

Aprecierea intraoperatorie a nodulilor limfatici cu metastaze este dificilă, mai ales la persoanele cu obezitate și, de obicei, este posibilă când nodulii limfatici au diametrul mai mare de 5 mm. În nodulii limfatici cu diametrul mai mic de 5 mm s-au găsit

metastaze, ce au reprezentat 17% [14]. Identificarea nodulului santinelă, bine documentată în melanom și în cancerul de sân, are rezultate controversate în cancerul de colon datorită concordanței scăzute între metastazele din nodulii limfatici și nodulul santinelă [5,22]. Diferite metode folosite pentru identificarea nodulului santinelă sunt nesigure, deoarece au o sensibilitate redusă și o rată înaltă a valorii predictive negative, ceea ce reduce acuratețea stadializării cancerului de colon.

Invazia metastatică a stațiilor nodulilor limfatici depinde de profunzimea invaziei tumorale a peretelui colic [20]. În clasificarea U.I.C.C. - T.N.M. invazia tumorală în profunzimea peretelui colic se corelează cu creșterea numărului nodulilor limfatici regionali care prezintă metastaze [7,23]. Pentru tumora pT<sub>is</sub>, care nu pătrunde în submucoasă nu se găsesc noduli limfatici pozitivi. Metastazele apar când tumora a invadat submucoasa, adică pT<sub>1</sub> [24,25]. Riscul metastazelor în nodulii limfatici regionali crește în prezența celulelor neoplazice în vasele limfatice sau vasele sanguine [14]. Absența metastazelor în nodulii limfatici regionali (pN<sub>0</sub>) este de 84% pentru pT<sub>1</sub> și de doar 40% pentru pT<sub>4</sub>, iar metastazele în mai mult de patru noduli limfatici regionali reprezintă 7% pentru pT<sub>1</sub> și 45,7% pentru pT<sub>4</sub> [13]. În clasificarea Dukes procentul metastazelor în nodulii limfatici este de 14% când nu a depășit submucoasa sau musculara proprie și de 52% când a invadat peretele colic [16,25].

Prezența metastazelor în nodulii limfatici regionali se asociază cu creșterea mortalității postoperatorii, care este de 3,57% în absența adenopatiei (pN<sub>0</sub>), față de 41,18% în prezența adenopatiei și este de 33,33% pentru pN<sub>1</sub> și de 45,63% pentru pN<sub>2</sub> [13]. Prezența adenopatiei metastatice în stadiul III al cancerului de colon, stadiu în care peste o treime din pacienți sunt operați în urgență, se însoțește de o mortalitate postoperatorie mai mare, 38,09% comparativ cu celelalte stadii (17,79%) [26]. Toate stadiile clinice semnalează mortalitatea crescută, aproximativ 20% după intervențiile

chirurgicale efectuate în urgență, față de operațiile electivă [11,13,26,27]. Rezultatele postoperatorii sunt mult mai bune după rezecția curativă, care include și limfadenectomia, decât după cea paliativă, așa cum arată supraviețuirea la 5 ani, care este de 47% după operațiile curative și de 8% pentru cele paliative [29]. Pentru pacienții neoperați supraviețuirea la 5 ani este sub 5%.

Rata supraviețuirii la 5 ani este mult influențată de prezența sau absența metastazelor în nodulii limfatici, așa cum arată analizele univariate sau multivariate [29,30]. Scăderea numărului de noduli limfatici fără metastaze examinați după rezecția chirurgicală se asociază cu creșterea supraviețuirii. Creșterea supraviețuirii este corelată cu creșterea numărului (peste 12) nodulilor limfatici extirpați și examinați și cu creșterea numărului limfonodulilor negativi [3-6,20-29]. Rata supraviețuirii la 5 ani este de 80-90% în absența metastazelor în nodulii limfatici și de 40% când acestea sunt prezente. Supraviețuirea la cinci ani este influențată și de numărul nodulilor limfatici cu metastaze și reprezintă 69% când este invadat un nodul limfatic și de 27% când sunt invadați șase sau mai mulți noduli [29,30]. Examenul histologic a 12 noduli limfatici regionali în cancerul colic se asociază cu aprecierea corectă a stadiului și supraviețuirii [29-33]. Supraviețuirea globală, supraviețuirea neoplazică și supraviețuirea fără recidive neoplazice crește semnificativ dacă pacienții au mai mult de 15 noduli extirpați fără metastaze, față de pacienții care au mai puțin de 10 noduli limfatici extirpați [29-33]. Chirurgul trebuie să îndepărteze tot teritoriul de drenaj limfatic al tumorii până la originea vaselor sanguine, știind că nodulii limfatici, care drenează celulele neoplazice sunt mici, iar la pacienții cu obezitate sunt greu de identificat. Recurența în nodulii limfatici regionali sau de la distanță poate fi întâlnită și după mult timp, după 95 până la 114 luni postoperator [12,20,21,32,33]. Absența sau prezența tumorii reziduale „R” este un factor foarte important de prognostic. De stadiul clinic al

tumorii și de radicalitatea chirurgiei depinde supraviețuirea la 5 ani, fiind de 77,6% pentru absența tumorii reziduale ( $R_0$ ) și de 45,7% pentru prezența tumorii reziduale confirmate microscopic ( $R_1$ ), comparativ cu 3,8% pentru prezența macroscopică a tumorii reziduale ( $R_2$ ), de 0% pentru leziunile nerezecate [28]. Recidiva este mai frecventă după operațiile incomplete, de 36% față de rezecțiile radicale, de 17% [12,34,36]. Recidiva depinde și de gradul de penetrare al peretelui colic de către tumoră, variind între 0-1% pentru  $pT_1$ , față de 17-44% pentru  $pT_2$  [14]. Existența tumorii reziduale crește frecvența recidivei locale la nivelul anastomozei [26,37,38]. Recurența loco-regională este mai frecventă dacă a existat adenopatie regională și este diferită pe stadii clinice: stadiul I - 0%, stadiul II - 2%, stadiul III - 10%. Recurența locală depinde de extensia limfadenectomiei, de marginile rezecției și de abilitățile chirurgului [38]. În absența invaziei organelor adiacente și a invaziei a mai mult de patru noduli limfatici ( $pN_2$ ), recurența locală este rară. Diseminarea peritoneală sau pe cale vasculară crește în timpul mobilizării tumorii când este extirpată. În clasificarea U.I.C.C. - T.N.M. prezența metastazelor în nodulii limfatici regionali din stadiul clinic III se însoțește de supraviețuirea la 5 ani de 50% pentru  $pN_1$  și de 34% pentru  $pN_2$ . Prezența metastazelor în nodulii limfatici regionali din stadiul clinic III se asociază supraviețuirii la cinci ani cu 50% pentru  $N_1$  și cu 34% pentru  $N_2$  [12-14,20,29-36]. Într-un studiu pe 2400 pacienți, supraviețuirea la cinci ani a fost de 82,3% și de 70,2% la zece ani, pentru stadiul I, dar a scăzut în stadiul III, pentru aceleași perioade la 48,8% și respectiv 38,7% [27]. Clasificarea TNM în care se ia în considerare numărul nodulilor limfatici regionali cu metastaze, are valoare predictivă mai mare decât clasificarea Dukes [27]. Analizele multivariate arată că metastazele în nodulii limfatici regionali au valoare statistică semnificativă pentru supraviețuire [4,12,20,22,27,31-41]. Detalii ale supraviețuirii în funcție de numărul nodulilor limfatici cu metastaze, aduce

American Joint Committee on Cancer (A.J.C.C.) în ediția a 6-a din 2003, iar în ediția a 7-a [8], supraviețuirea la cinci ani este detaliată pe subdiviziunile fiecărui stadiu clinic. Evaluarea a 119.363 pacienți diagnosticați cu adenocarcinom de colon urmărită în perioada 1 ianuarie 1991 - 31 decembrie 2000, prin programul Surveillance, Epidemiology and End Results (S.E.E.R.) [40] confirmă că o mai bună estimare a supraviețuirii trebuie să aibă în vedere stratificarea pe stadii clinice a cancerului de colon și că trebuie luat în calcul stadiul tumorii, dar și numărul de noduli limfatici regionali cu metastaze. În această clasificare, criteriul  $pT_1 - pT_4$  se menține, dar  $pT_4$  se subdivide în:  $pT_{4a}$  - tumora penetrează peritoneul visceral și  $pT_{4b}$  - tumora invadează direct ori este aderentă la alte organe sau structuri. Pentru criteriul N se păstrează împărțirea adenopatiei metastatice în  $pN_1$ , cu metastaze în 1-3 noduli limfatici regionali și în  $pN_2$ , cu metastaze în 4 sau mai mulți noduli limfatici regionali. Pentru  $pN_1$  se recunosc trei subdiviziuni:  $pN_{1a}$  - pentru metastaze într-un singur nodul limfatic regional;  $pN_{1b}$  - pentru metastaze în 2-3 noduli limfatici;  $pN_{1c}$  - pentru tumorile ce interesează subseroasa, mezenterul sau țesutul pericolic neperitonizat, dar fără metastaze în nodulii limfatici regionali. Pentru  $pN_2$  se descriu două subdiviziuni:  $pN_{2a}$  - metastaze în 4-6 noduli limfatici regionali;  $pN_{2b}$  - metastaze în 7 sau mai mulți noduli. După ultima revizuire din 25 august 2010 în *Colon Cancer Survival Statistics for the U.S.* supraviețuirea la cinci ani este diferită în cele trei subdiviziuni ale stadiului III: stadiul IIIA ( $T_1/T_2 N_1/N_{1c} M_0$ ) supraviețuirea este de 83%; pentru stadiul IIIB ( $T_3/T_{4a} N_1/N_{1c} M_0, T_2/T_3 N_2 M_0, T_1/T_2 N_{2b} M_0$ ) supraviețuirea este de 61%, iar pentru IIIC ( $T_{4a} N_{2a} M_0, T_3/T_{4a} N_{2b} M_0, T_{4b} N_1/N_2 M_0$ ) supraviețuirea este de 44%, iar în stadiul IV (orice T, orice N,  $M_1$ ) supraviețuirea scade la 8%.

Studiile viitoare au în vedere determinarea eficienței chimioterapiei de rutină și în stadiul Iib ( $T_{4a}N_0M_0$ ) pentru

creșterea supraviețuirii. Este posibil ca asocierea la intervenția chirurgicală a tratamentului adjuvant intraoperator și postoperator să prelungească supraviețuirea.

Ultimele decade, au demonstrat avantajele chimioterapiei în tratamentul adjuvant al cancerului de colon [8,41], avantaje, care în viitor se vor adresa noilor medicamente citostatice, imunoterapiei, inhibitorilor angiogenezei și terapiei genice.

## CONCLUZII

Chirurgia radicală a cancerului de colon constă în rezecția în bloc a tumorii primare și a teritoriului de drenaj vascular și limfatic. Efectuarea limfadenectomiei este o condiție esențială pentru stadializarea corectă a tumorii și influențează supraviețuirea.

Metastazele în nodulii limfatici regionali depind de caracterele histologice ale tumorii primare, de gradul diferențierii celulare a tumorii, de profunzimea invaziei peretelui colic de către tumoră, de histiocitoza și hiperplazia foliculară.

Prezența metastazelor în nodulii limfatici regionali este asociată atât cu o scădere a duratei de supraviețuire cât și cu o rată crescută de morbiditate și mortalitate postoperatorie.

## CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară nici un conflict de interese.

## BIBLIOGRAFIE

1. Jemal A, Siesel R, Ward E, Haoy Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009, *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(3): 225-249.
2. \* \* \* Prévention, dépistage et prise en charge de cancer de colon. Conférence de consensus. Paris, 1998, *Ann Chir.* 1998; 52(4): 311-319.
3. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000; 343(3): 162-168.
4. Genari L, Doci R, Rossetti C. Prognostic factors in colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology.* 2000; 47(32): 310-314.



5. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Is sentinel lymph node mapping in colorectal cancer a future prognostic factor? A meta-analysis. *World J Surg.* 2007; 31(6): 1304-1312.
6. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer. Epidemiology. *BMJ.* 2000; 321(7264): 805-808.
7. Sobin LH, Wittekin DC. *International Union Against Cancer UICC-TNM Classification of malignant tumors.* 6-th edition. New York: Willey-Liss; 2002.
8. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York, NY: Springer; 2002. p. 113-124.
9. Yada H, Sawai K, Taihguchi H, Hoshima M, Katoh M, Takahashi T. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical bowel resection for colon cancer. *World J Surg.* 1997; 21(1): 109-115.
10. Martel P, Malafosse M, Gallot D. Colectomie droite pour cancer: technique de l'abord premier de vaisseaux, étendue et réalisation curage ganglionnaire. *Ann Chir.* 1999; 53(6): 527-528.
11. Nogueras J, Agelman DG. Principles of surgical resection. Influence of surgical technique on treatment outcome. *Surg Clin N Am.* 1993; 73(1): 101-106.
12. Pellicier E, Parrilla A, Aguilar J, Andrés B, Ortiz S, Ruiz JM. Multivariant analysis of prognostic factors in colorectal carcinoma: an approach to new prognostic classification. *Br J Surg.* 1993; 80(Suppl.): S23.
13. Păunescu V, Popescu C. Prognostic factors in colon cancer surgery. In Duven E, Tuzliner A, Sayek I, editors, *Proceeding Surgery 2000*; Bologna: Ed. Monduzzi; 2000. p. 287-293.
14. Bosman FT. Postoperative histopathological evaluation: implications for prognosis? In Bleiberg H, Rougier Ph, Wilke H, editors, *Management of colorectal cancer.* United Kingdom: Martin Dunitz; 1998. p.115-123.
15. Fenolio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatic in normal, hyperplastic and adenomatous tissue: its relationship to metastasis from small carcinoma in pedunculated adenomas, with two case reports. *Gastroenterol.* 1973; 64(1): 51-56.
16. Weiss L, Gilbert HA, Ballon SC. *Lymphatic system metastasis.* Boston: GK Hall Medical Publishers; 1997. p. 275-307.
17. Lord MC, Walies P, Broughton AC. A morphologic study of the submucosa of the large intestine. *Surg Gynecol Obstet.* 1997; 145(1): 55-60.
18. Park YJ, Kim WH, Paeng SS, Park JG. Histoclinical analysis of early colorectal cancer. *World J Surg.* 2000; 24(9): 1029-1035.
19. Benevento A, Bon L, Dionigi G et al. The mesenteric and antimesenteric location of colorectal cancer: the relationship with lymph nodes metastases. *Surg JR Coll Surg Edinb.* 2004; 2(4): 214-220.
20. Hermanek PS, Sobin LH. Colorectal carcinoma. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. *Prognostic factors in cancer.* International Union Against Cancer. Berlin: Springer; 1995. p. 64-79.
21. Cohen AM, Shank B, Friedman MA. *Colorectal cancer.* In De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Lippincott, Philadelphia, 3 rd Ed., 1989. p. 895-964.
22. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56(5): 293-309.
23. Read TE, Flesman JW, Causha JPF. Sentinel lymph node mapping for adenocarcinoma of the colon does not improve staging accuracy. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(1): 80-85.
24. Choi PW, Yu CS, Jang SJ, Jung SH, Kim HG. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *World J Surg.* 2008; 32(9): 2089-2094.
25. Agrez MV, Spagnolo D, Harvey J, House AK, O'Connell D. Prognostic significance of lymphatic permeation in Dukes B colorectal cancer. *Aust NZ J Surg.* 1988; 58(1): 39-42.
26. Păunescu V, Ragalie S. Factors of prediction of immediate postoperative evolution in cancer of the colon. *Rom J Med Int.* 1991; 29(2): 155-165.
27. Staib B, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity on five and ten years. Results in 2400 patients monoinstitutional experience. *World J Surg.* 2002; 26(1): 59-66.
28. Coman ML, Allison SI, Kuehne JP. *Handbook of colon and rectal surgery.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
29. Kingston RD, Walsh S, Jeacock J. Curative resection: the major determinant of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastasis. Analysis of 579 patients. *J R Coll Surg Edinb.* 1991; 36(3): 298-308.
30. Guillem JG, Paty PB, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997; 47(1): 113-128.
31. Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4 N0 M0 colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology.* 2004; 51(60): 1689-1693.
32. Poeze M, Houbiers JGA, van de Velde CJH, Wobbes T, von Meyenfeld ME. Radical resection of locally advanced colorectal cancer. *Br J Surg.* 1995; 82(10): 1386-1390.

33. Hermanek P, Sobin LH. Carcinoma colorectale. In: *U.I.C.C. Fatori prognostici in oncologi*. Turin: Minerva Medica; 1997. p. 64-79.
34. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. *U.I.C.C. - T.N.M. Supplement*; Berlin: Springer; 1999.
35. Veloso V, Gomes D, Lopes C, Silva JC, Morais R. Multifactorial and regression analysis of prognostic factors in cancer of colon, rectum and anal canal. *Br J Surg*. 1972; 79(Suppl.): S29-S30.
36. Delpero JR, Le Treut YR, Granger F et al. Survival after resection of locoregional recurrence of colorectal cancer. *Br J Surg*. 1972; 79(Suppl.) S35.
37. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL et al. International anastomotic leak study group standardized algorithm for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg*. 1997; 21(1): 109-115.
38. Ekerlund G. The colorectal surgeon's scientific and economic responsibility. *Dis. Colon Rectum*. 1993; 36(8): 720-730.
39. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> colon cancer is dependent on the number of lymph node examined. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(1): 65-71.
40. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(19): 1420-1425.
41. Meyer D. *Colon cancer survival statistics for the U.S.* Retrieved on august 25, 2010. [Available online at [http://coloncancer.about.com/od/cancerstatistics/a/US-Survival - CC.html](http://coloncancer.about.com/od/cancerstatistics/a/US-Survival-CC.html)]