

FACTORII PROGNOSTICI AI CANCERULUI COLORECTAL (I)

M. Bărbulescu
Secția Chirurgie Generală
Spitalul Orășnesc Lehliu-Gară, Călărași

PROGNOSTIC FACTORS OF COLORECTAL CANCER (I) (Abstract): Despite the last advances recorded in the surgical methods and adjuvant therapy of colorectal cancer, the total median 5-year survival rate of patients with radical therapies is just 62 %, and the local recurrence and/or positive lymph nodes appear in more than 90% of patients with failure of treatment. The purpose of the first section of this review article is to evaluate prognostic factors in colorectal cancer from clinical and histopathological aspects, in order to reassess and arrange data from this domain and predict the span of life for a patient diagnosed with this neoplastic disease. The study of prognostic factors in colorectal cancer reveals firstly their great variety, and thus the challenge to predict the accurate survival time after diagnosis, and secondly, impossibility to modify some unfavorable prognostic factors, but still having the chance to improve the survival rate by early recognition of favorable factors. TNM staging at the moment of diagnosis remains the most important clinical prognostic factor of survival and regional lymphodes invasion the most important histopathological one.

KEYWORDS: PROGNOSTIC FACTORS, COLORECTAL CANCER.

Correspondență: Dr. Bărbulescu Marius; e-mail: barbulescu.mar@gmail.com*

INTRODUCERE

Cancerul rămâne o problemă de sănătate publică cu un impact uriaș asupra morbidității și mortalității populației. Cele mai răspândite cancere sub aspectul numărului de cazuri nou diagnosticate sunt cancerul pulmonar (1,2 mil), mamar (1,05 mil), cancerul colorectal (945.000), gastric (876.000) și cancerul hepatic [1]. În fiecare an în lume, conform World Health Organisation, peste 945.000 de persoane dezvoltă cancer colorectal și aproximativ 492.000 mor din această cauză [1,2]. Supraviețuirea pe glob diferă de la o țară la alta, fiind influențată de nivelul socio-economic, de posibilitățile de diagnostic precoce și mai ales de metodele moderne de tratament curativ. În S.U.A., unde există o strategie națională împotriva cancerului colorectal, rata de supraviețuire la 5 ani este printre cele mai ridicate, peste 60% , pe când în țările mai puțin dezvoltate aceasta nu atinge 40%. Cancerul intestinului gros reprezintă a doua cauză de deces prin neoplazii în Statele Unite, după cancerul pulmonar, și a patra în lume [3,4]

În pofida progreselor înregistrate în ultimii ani în tehnica chirurgicală și terapia adjuvantă a neoplasmului colorectal, supraviețuirea medie totală la 5 ani a pacienților cu rezecții curative pentru cancer colorectal rămâne de doar 62% [5,6], iar recidivele locale și/sau metastazele carcinomatoase în limfoganglionii regionali survin în peste 90% din cazurile la care terapia a eșuat. [7].

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).

Vom prezenta în acest prim articol numai primele trei categorii de factori de prognostic în cancerul colorectal, și anume cei care țin de tumora primară, factorii clinici și factorii histopatologici, urmând ca într-un articol viitor să abordăm subiectul factorilor de prognostic biologici.

* received date: 29.01.2007
accepted date: 10.03.2007

I. FACTORI DE PROGNOSTIC CARE ȚIN DE TUMORA PRIMARĂ

1. Stadiul tumoral

Începând cu clasificarea Dukes, toate sistemele de clasificare ale cancerului colorectal au constituit cel mai important predictor al supraviețuirii, stabilirea prognosticului fiind și motivul pentru care au fost create. Cel mai folosit și mai fiabil sistem de clasificare este sistemul TNM adoptat de AJCC (American Joint Committee on Cancer) și UICC (International Union Against Cancer) [8].

Fără îndoială, cei mai importanți factori pentru prognosticul supraviețuirii îl constituie gradul invaziei tumorale în perete și prezența metastazelor în ganglionii regionali - stadiul în care a fost diagnosticat cancerul colorectal [9]. Evident, cu cât stadiul cancerului de colon sau de rect este mai avansat cu atât speranța de viață este mai mică [10].

Astfel, dacă în stadiul 0 - TNM supraviețuirea la 5 ani este de peste 95 %, în stadiul IV, când sunt prezente metastazele la distanță, aceasta scade dramatic la sub 7%. (Tabelul I). Gradul invaziei tumorale a peretelui colonic (T) afectează prognosticul independent de statusul limfoganglionilor regionali (N) [9]. Totuși, gradul invaziei peretelui se poate corela în aprecierea prognosticului, cu numărul de ganglioni regionali metastazați. În ediția curentă (a șasea) a stadializării TNM conform AJCC, stadiul II este subîmpărțit în două substadii IIA și IIB, iar stadiul III este subîmpărțit în substadiile IIIA, IIIB, and IIIC pe baza atât a extensiei tumorale în grosimea peretelui intestinal cât și a numărului de limfonoduli regionali invadați. Aceste schimbări în stadializare au fost implementate ca urmare a unor studii care au demonstrat diferențe semnificative în supraviețuirea acestor subgrupuri, studii efectuate de Greene F.L. et al. [11] pe un lot de peste 50.000 pacienți [10].

Astfel, în stadiul III, metastazarea în 1-3 respectiv 4 sau mai mulți limfonoduli regionali (N1 sau N2) are semnificație prognostică separată, direct proporțională cu numărul acestora.. Supraviețuirea la 5 ani observată în stadiul III A (T1,2 N1) a fost de 59,8 %, în stadiul III B (T3,4 N1) de 42,0 % iar în stadiul III C (orice T N2) de doar 27,3% [11].

Tabelul I

Supraviețuirea la 5 ani în funcție de stadiul TNM în cancerul colorectal

(după Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005; 365(9454): 153-163. [2])

STADIUL TNM	PARAMETRII TNM			SUPRAVIEȚUIREA LA 5 ANI
Stadiu 0	Tis	N0	M0	>95 %
Stadiu I	T1	N0	M0	80-95 %
	T2	N0	M0	
Stadiu IIA	T3	N0	M0	72-75 %
Stadiu IIB	T4	N0	M0	65-66 %
Stadiu IIIA	T1	N1	M0	55-60 %
	T2	N1	M0	
Stadiu IIIB	T3	N1	M0	35-42 %
	T4	N1	M0	
Stadiu IIIC	oricareT	N2	M0	25-27 %
Stadiu IV	oricareT	oricare N	M1	0-7 %

2. 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. Numeroase studii sugerează însă că o excepție de la această regulă este reprezentată de

cancerul colorectal, dimensiunea tumorii maligne primare necorelându-se cu prognosticul [9]. Nu s-a găsit nici o 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 [12].

Această apreciere clinică eronată poate duce uneori la încadrarea greșită într-un stadiu evolutiv sau aprecierea falsă a inoperabilității.

3. Invazia seroasei peritoneale

Conform clasificării TNM [8] pT4 reprezintă cel mai avansat stadiu al evoluției tumorale locale în cancerul colorectal, 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. Dintre caracteristicile tumorilor colorectale care se încadrează în T4 cea mai importantă și mai nefastă în privința prognosticului o reprezintă invazia seroasei peritoneale. O serie întreagă de studii care au evaluat invazia tumorală a seroasei peritoneale ca o variabilă anatomopatologică separată au demonstrat pe analize multivariate că aceasta este un factor independent de prognostic negativ [13]. Astfel, supraviețuirea mediană după rezecția chirurgicală a cancerului colorectal este semnificativ mai mică pentru tumorile care penetrează seroasa (pT4b) comparativ cu cele fără invazia seroasei peritoneale (pT4a), cu sau fără metastaze la distanță prezente; rata de supraviețuire la 5 ani în cazul asocierii prezenței invaziei seroasei și a metastazelor fiind de 0%. (Tabelul II).

Tabelul II
Semnificația prognostică a invaziei tumorale a seroasei în cancerul colorectal (8)

	Rata supraviețuirii la 5 ani (%)	Supraviețuirea mediană (luni)
pT4a,M0	49	58,2
pT4b,M0	43	46,2
pT4a,M1	12	22,7
pT4b,M1	0	15,5

Un studiu anatomopatologic privind invazia locală peritoneală întreprins de Shepherd et al. în 1997 [14] arăta că importanța prognostică a prezenței invaziei seroasei poate înlocui prezența metastazelor tumorale în ganglionii limfatici (N1), aceasta din urmă având, de asemenea, un prognostic negativ asupra supraviețuirii.

Au fost definite trei pattern-uri histologice ale invaziei tumorale peritoneale locale: 1) o reacție inflamatorie și/sau hiperplastică a mezoteliului, tumora fiind subjacentă dar fără expresie pe seroasă; 2) tumora prezentă la suprafața seroasei peritoneale cu reacție inflamatorie, hiperplazie mezotelială și/sau eroziune/ulcerație; 3) celule tumorale libere prezente la suprafața seroasei cu ulcerații adiacente ale peritoneului visceral. Toate cele trei aspecte sunt asociate cu o supraviețuire scăzută, dar în special ultimele două [14].

În pofida importanței sale prognostice deosebite, invazia seroasei peritoneale în cancerul colorectal este adesea subdiagnosticată histopatologic, un diagnostic corect necesitând o analiză meticuloasă a specimenului rezecat pe secțiuni multiple seriate, ceea ce scapă la o examinare de rutină. Astfel, unele studii au arătat că 26% dintre tumorile colorectale încadrate ca T3 la examinarea histopatologică simplă, la examinări detaliate citologice din seroasa supraiacentă au fost decelate cu celule maligne prezente (deci T4b) [8].

Este posibilă încadrarea tumorii ca T4b numai pe baza găsirii de celule maligne în citologia din raclajul intraoperator al seroasei de deasupra tumorii.

4. Invazia organelor adiacente

Cu toate că organele și structurile adiacente sunt invadate macroscopic prin contiguitate în circa 10 % din cazurile de cancer colorectal, unele studii au arătat că extirparea lor nu a avut influență asupra ratei supraviețuirii la 5 ani [12]. Acest lucru s-ar explica prin faptul că multe cazuri în care macroscopic organele adiacente par invadate, în realitate ele sunt acoperite de un țesut inflamator și nu se decelează histopatologic microscopic invazie tumorală. Astfel, un studiu pe un lot de pacienți încadrați inițial în stadiul B3 Astler-Coller modificat (echivalentul stadiului IIB TNM – T4N0M0) cei confirmați întradevăr cu invazia tumorală a organelor adiacente au avut o rată de supraviețuire la 5 ani de 27%, pe când cei la care histopatologic s-a infirmat invazia, supraviețuirea a fost de 88 % [12].

5. Aspectul macroscopic al tumorii primare

Forma anatomopatologică macroscopică este un parametru în formularea prognosticului, aspectul tumorii reflectând natura biologică a acesteia. Pacienții cu tumori exofitice sau polipoide par să aibă un prognostic mai bun comparativ cu cei cu tumori ulcerate sau infiltrative [9]. Grinnell, care clasifica tumorile în protruzive (exofitice,vegetante), intermediare și infiltrative, constata încă din 1939, că 83% dintre pacienții cu tumori vegetante supraviețuiesc la cinci ani, în timp ce procentajul scade la doar 38% pentru cei cu tumori infiltrative sau 48 % pentru cei cu tumori intermediare. Explicația acestor diferențe de supraviețuire ar consta în procentajul mai scăzut de penetrare a peretelui intestinal în cazul tumorilor vegetante comparativ cu cele ulcerate (24% față de 39%), în frecvența mai mică de metastazare ganglionară și/sau hematogenă a tumorilor vegetante (cca 24% față de 31% pentru tumorile ulcerate) și în faptul că, în general, cele vegetante sunt mai limitate ca grad de profunzime la peretele intestinal decât cele ulcerativ-infiltrative [12].

De asemenea, are importanță prognostică și gradul în care tumora obstruează lumenul intestinului gros; cu cât tumora este mai obstructivă cu atât prognosticul este mai rezervat.

6. Tumora reziduală – marginile de rezecție

Acest indicator prognostic se referă la rezecțiile chirurgicale pentru cancer colorectal, fiind mai important în cancerul rectal. Dacă în trecut se considera ca sigură oncologic o margine distală de rezecție de 5 cm, actualmente s-a constatat că numai 2% dintre cancerele colorectale au o extindere mai mare de 2 cm [12]. Șansa rămânerii unei tumori reziduale și/sau apariției unei recidive locale precoce este însă semnificativ crescută în cazul unei margini de rezecție indemne sub 1 mm; prin aceasta, prognosticul este influențat în sens negativ.

În cancerul rectal, se considera clasic, că pentru securitate oncologică marginea de rezecție distală indemnă trebuie să fie de cel puțin 5 cm . Studiile au arătat că sunt suficienți 2 cm de margine distală indemnă histopatologic fără a influența negativ nici supraviețuirea și nici apariția recidivei locale [15]. 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 primesc radiochimioterapie adjuvantă [16].

Importanța invaziei marginii laterale (radiale) în cancerul rectal nu a fost recunoscută decât relativ recent, odată cu descrierea tehnicii de excizie totală a mezorectului, fiind considerată unicul factor important de predicție a recidivei locale. Astfel, 85% dintre pacienții cu margini radiale pozitive fac recidivă locală, comparativ cu numai 3 % dintre cei cu margini radiale negative [17]. Mai mult, studiindu-se bolnavii cu recidivă locală s-a constatat că între

20 și 33% din pacienții cu cancer rectal care aveau margini distale și proximale negative microscopic aveau margini radiale pozitive [12,17].

Invazia tumorală laterală a mezorectului este considerată a fi un predictor atât pentru recidiva locală cât și pentru supraviețuirea la distanță după rezecția potențial curativă din chirurgia cancerului rectal [18]; de asemenea, se asociază cu o creștere a riscului de metastazare la distanță [19]. Marginile radiale negative mai mici de 2 mm sunt asociate cu creșterea riscului de a face recidivă locală [19] iar în aceste cazuri, radioterapia adjuvantă nu poate compensa acest risc [20].

II. FACTORI CLINICI CU IMPORTANȚĂ PROGNOSTICĂ

1. Vârsta

Multe studii au raportat un prognostic nefast la pacienții tineri cu neoplasm colorectal. Totuși, numai aproximativ 3 % dintre carcinoamele colorectale apar la pacienți cu vârsta sub 30 de ani, iar dintre aceștia doar 11 % au stări precanceroase în antecedente cum ar fi polipoza adenomatoasă familială sau colita ulcerativă. Prognosticul este mai nefavorabil decât al pacienților vârstnici și dramatic la copii [9]. S-au publicat supraviețuiri de 19% pentru pacienții sub 30 de ani, în timp ce pentru loturi neselectate în funcție de vârstă, aceasta atinge valori cel puțin duble [12].

Bolnavii tineri se pare că au un prognostic rezervat datorită asocierii cu prezența mai frecventă a unor tumori slab diferențiate cu un grad înalt de malignitate (53% la tineri față de 20% în loturile neselectate după vârstă). Majoritatea acestor pacienți tineri se prezintă într-un stadiu avansat datorită diagnosticării tardive, gradului slab de diferențiere tumorală și prezenței în număr mare a celulelor tumorale mucinoase și „în inel cu pecete”, elemente de prognostic nefast [9,21]. Oricum, la analiza supraviețuirii corelată cu stadiul cancerului colorectal, nu se constată diferențe semnificative în prognosticul grupelor tinere de vârstă [22].

La bolnavii cu vârste peste 70 de ani prognosticul este influențat negativ de rata scăzută a rezecabilității datorită stadiului avansat și/sau patologiei asociate dar și datorită mortalității postoperatorii mai ridicate; în ultima perioadă însă, s-a raportat și la aceste grupe de vârstă o îmbunătățire a prognosticului datorită schemelor moderne de tratament.

2. Sexul

Cele mai multe studii statistice atribuie un prognostic mai bun femeilor cu cancer colorectal, la fel ca și pentru alte localizări ale cancerului. Riscul de cancer de colon proximal ar fi invers proporțional cu paritatea [12].

3. Obstrucția și perforația

Obstrucția și perforația înrăutățesc semnificativ supraviețuirea în neoplasmelor colorectale, unele studii apreciindu-le ca factori de prognostic independenți de stadiul Dukes [23]. Asocierea acestor doi factori care influențează negativ prognosticul la aceeași pacienți face ca, după unele studii, supraviețuirea la 5 ani să scadă la doar 6% [12], iar recidiva bolii neoplazice după rezecție să fie crescută [9].

În condiții de chirurgie de urgență, cum se întâmplă în cazul tumorilor obstructive cu ocluzie intestinală, se consideră că numai 50% din pacienți sunt candidați pentru gesturi cu intenție curativă, morbiditatea și mortalitatea postoperatorie fiind evident mai mare față de operațiile programate. Chiar dacă se poate efectua o chirurgie oncologică „curativă” supraviețuirea la 5 ani în aceste cazuri este rareori mai mare de 30% [12].

În cazul tumorilor maligne colorectale perforate în cavitatea peritoneală, aceasta este înșămânțată cu celule tumorale, ceea ce face ca gestul terapeutic chirurgical să nu mai poată fi

considerat curativ și prin aceasta, speranța de supraviețuire este diminuată considerabil. Pe un lot de 99 de cazuri cu perforație tumorală liberă sau acoperită s-a constatat o supraviețuire la 5 ani de 41,4 % pentru sublotul de 58 pacienți cu perforație acoperită, și de numai 7,3% pentru cei 41 pacienți cu perforație liberă [12].

4. Localizarea tumorii primare

Sunt opinii divergente cu privire la modul în care localizarea cancerului colorectal pe diverse segmente ale intestinului gros ar influența sau nu, supraviețuirea.

Un studiu arăta că localizarea cancerului sub reflexia peritoneului pe rect (rectul subperitoneal) ar diminua supraviețuirea la 5 ani comparativ cu localizările deasupra acestei reflexii (rectul intraperitoneal) și pe colon [24]; deci cancerul de rect ar avea un prognostic mai nefast decât cancerul de colon. S-ar părea că localizările pe colonul drept ar avea un prognostic mai pesimist decât cele la nivelul colonului stâng, supraviețuirea „disease-free” la 3 ani postrezechție fiind mai mare cu 2-14 % pentru cancerul colonului stâng comparativ cu cele localizate pe colonul drept [9], probabil prin disecția mai dificilă tehnic a stației limfatice centrale de la nivelul originii arterei mezenterice superioare.

5. Simptomatologia

Programele de screening pentru cancerul colorectal au arătat că tumorile diagnosticate la pacienții asimptomatici sunt mai puțin avansate și au un prognostic mai bun. Supraviețuirea la 5 ani este mai bună la acești pacienți - 71%, comparativ cu pacienții simptomatici - 49%, posibil datorită diagnosticării în stadii mai timpurii a neoplaziei prin screening [25]. Corelându-se procentajul supraviețuirii peste 5 ani cu semnele clinice predominante, Copeland et al. găsește următoarele date: 37% - anemie, 35%- tumoră palpabilă, 24% - semne de obstrucție [12]. Este logic că atunci când sunt prezente complicațiile și/sau cancerul este depistat în stadiu avansat este afectat atât prognosticul imediat postoperator cât și supraviețuirea la distanță.

6. Durata simptomatologiei

Unii autori au raportat în trecut, la pacienții cu o simptomatologie mai lungă de 6 luni o rată de supraviețuire la 5 ani mai ridicată, posibil datorită creșterii mai lente a tumorii [26]. Totuși, numeroase studii mai recente au arătat că nu există o corelație între durata scurtă a simptomatologiei și o îmbunătățire a supraviețuirii postoperatorii și nici între o suferință clinică de mai lungă durată și o agravare a prognosticului la distanță [12]. Se poate presupune că o simptomatologie mai scurtă ar trăda o tumoră mai agresivă, pe când o simptomatologie întinsă pe un interval de timp mai lung ar fi apanajul unor tumori mai puțin virulente, deci cu un posibil prognostic mai bun; însă trialurile randomizate, cu analize multivariate corelate cu stadiul neoplaziei colorectale, nu au arătat nicio asociere între durata simptomelor și supraviețuire [27].

7. Rectoragia

Rectoragia sau hemoragia digestivă inferioară asociată cu cancerul colorectal, spre deosebire de complicațiile acute cum ar fi obstrucția sau perforația, se corelează cu un prognostic mai bun, posibil datorită faptului că duce la alarmarea pacientului cu diagnostic și tratament mai precoce. Un studiu statistic efectuat pe un lot de 267 cazuri de cancer de colon drept, constata că supraviețuirea la 5 ani a fost de 54% pentru pacienții care prezentau clinic hemoragie, 28% pentru cei cu obstrucție și doar 11% pentru cei cu perforație [12]. Alte lucrări ce includ analize multivariate nu atribuie o semnificație prognostică rectoragiei [27].

8. Transfuziile de sânge perioperatorii

Administrarea de sânge perioperator este asociată conform unor autori cu creșterea ratei de recidivă, reducând intervalul liber de boală, sau chiar cu scăderea supraviețuirii totale

[28]. Se crede că, de fapt, sunt responsabile pentru aceasta motivele pentru care a fost necesară transfuzia de sânge. Totuși se poate deduce că trebuie acordată o atenție mai mare faptului de a nu recurge la transfuzii de sânge perioperatorii decât dacă acest lucru este temeinic motivat.

III. FACTORI DE PROGNOSTIC HISTOPATOLOGICI

1. Invadarea limfonodulilor regionali

Constituie fără îndoială 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 [17]. Un studiu al lui Dukes și Bussey din 1958 efectuat pe un lot de peste 2000 de cazuri de cancer rectal constata o supraviețuire la 5 ani de doar 32% pentru pacienții cu ganglioni pozitivi comparativ cu 83 % pentru cei cu ganglioni negativi microscopic [29]. Absența invaziei ganglionare pe speciamele rezecate corect analizate microscopic, poate prezice o supraviețuire de 90% la 5 ani [17].

Topografia limfonodulilor invadați joacă și ea un rol prognostic, prinderea stăției 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% [29].

Numărul nodurilor limfatice metastazate este, de asemenea, foarte important pentru prognosticul supraviețuirii și al recidivei tumorale. În clasificarea TNM actuală a cancerului colorectal conform AJCC [8], se încadrează separat prezența histopatologică a metastazelor tumorale în 1-3 limfonoduli regionali (N1) față de invazia a peste 4 limfonoduli (N2), datorită 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 [8].

Datele privind diferențele de evoluție și supraviețuire sunt elocvente. Astfel, Morson et al. [17] arăta 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. Studiul GITSG (Gastrointestinal Tumour Study Group) din 1975, raporta că la un interval median de 5,5 ani de la rezecția chirurgicală pentru cancer colorectal, recidiva tumorală era prezentă la 35% din pacienții cu 1-4 limfonoduli pozitivi față de 61% la pacienții cu mai mult de 4 limfonoduli pozitivi [9]. Greene, analizând peste 50000 de pacienți diagnosticați între 1987 și 1993 cu cancer colonic în stadiul III (cu prezența metastazelor în nodulii limfatici) a observat că rata de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții care prezentau 1-3 limfonoduli invadați și tumora extinsă în profunzimea peretelui până la musculara proprie (T1,2 N1) era de 59,8%, pe când a celor care prezentau metastaze limfatice în 4 sau mai mulți limfonoduli regionali, indiferent de extensia tumorii în perete, era de doar 27,3% [11].

Micrometastazele. În ultimul timp, atenția cercetătorilor a fost orientată spre detectarea prin tehnici speciale performante a unor metastaze ganglionare de foarte mici dimensiuni, 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. Se pare că micrometastazele sunt răspunzătoare de reducerea ratei de supraviețuire a unor

cazuri catalogate eronat ca N0 prin tehnicile uzuale și care au dezvoltat ulterior metastaze la distanță. Detectarea ITC sau a micrometastazelor, necesitând tehnici costisitoare și scumpe (cum ar fi imunohistochimia, tehnici PCR pentru identificarea ARN/AND tumoral etc.), nu se face de rutină deocamdată, cel puțin până când studii randomizate viitoare nu vor stabili importanța lor prognostică.

Adenopatia limfatică reactivă. Face parte din răspunsul imun de apărare al organismului la agresiunea tumorală care se petrece la nivelul limfonodurilor regionali tumorii primare. Se consideră că o reacție imunologică la nivelul ganglionilor limfatici regionali (histiocitoza sinusală și reacția imunoblastică paracorticală, hiperplazia paracorticală) se corelează cu un prognostic mai bun al supraviețuirii.

Un studiu al lui Patt din 1975, efectuat pe speciemenle rezecate în cancerul sigmoidian releva următoarele date de supraviețuire la 5 ani după tratamentul chirurgical: 74% pentru cazurile cu infiltrație abundentă imunoblastică a grupelor ganglionare mezocolonice față de numai 35% la cazurile în care prezența imunoblaștilor în ganglionii respectivi este scăzută sau absentă; 77% la bolnavii cu histiocitoză sinusală comparativ cu 50% la cei fără histiocitoză sinusală; dacă se asociau și infiltrația imunoblastică și histiocitoza sinusală supraviețuirea atinge peste 83% [30].

Prezența hiperplaziei paracorticale la nivelul ganglionilor limfatici regionali pe mai mult din 15% din suprafața ganglionului secționat influențează favorabil supraviețuirea [12].

2. Gradul de diferențiere al tumorii (grading-ul histopatologic)

Importanța prognostică a grading-ului histopatologic ca factor independent este de netăgăduit și a fost relevată în multe studii, de mai mult timp. Dukes, încă din 1949 [31], constata că există o corelație între grading-ul tumorii rectale și metastazarea la nivelul ganglionilor limfatici exprimată într-un prognostic mai nefavorabil. Se consideră că adenocarcinoamele slab diferențiate sunt asociate în peste 50% din cazuri cu prezența de metastaze ganglionare [17,32]. În contrast, tumorile moderat și bine diferențiate au rata metastazării ganglionare inferioară.

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 [17,29]. Este demonstrată o relație evidentă între rata supraviețuirilor și grading-ul histopatologic al tumorii colorectale; astfel, cu cât grading-ul este mai ridicat, deci tumora este mai nediferențiată, cu atât tumora este mai agresivă și scad șansele de supraviețuire la distanță [9]. După Morson, citat de [12], supraviețuirea peste 5 ani în formele bine diferențiate, moderat diferențiate și cele nediferențiate este de 80%, 60%, respectiv 25%.

Există însă dificultăți în interpretarea studiilor datorită diferitelor sisteme de grading mai vechi, iar pe de altă parte, prin greutatea de a încadra tumorile în stadializarea actuală, care include 4 grade de la G1 (bine diferențiat) la G4 (nediferențiat - anaplazic). De altfel tumorile au zone de diverse grading-uri care alternează (G1-G2, G3-G4 etc.). Pot exista și greșeli de încadrare stadială prin faptul că majoritatea tumorilor invazive au în fața zonei de invazie zone focale de celule nediferențiate, dar care totuși nu sunt edificatoare pentru gradingul întregii tumori [17].

3. Aspectul histopatologic al tumorii primare

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

Carcinomul coloid (mucinos)

Este o variantă de adenocarcinom colorectal (10-20% din cazuri), în care componenta mucinoasă reprezintă peste 50% din tumoră, mucusul fiind localizat predominant extracelular.

Spre deosebire de cele nonmucinoase, carcinoamele 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 având un mare grad de malignitate, deci, implicit, o supraviețuire la distanță mai scăzută [33]. 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 [12]. Antigenele componente mucinoase joacă un rol în proliferarea tumorală și metastazarea celulelor neoplazice ale cancerului de colon [9].

Carcinomul cu celule „în inel cu pecete”

Reprezintă o variantă de adenocarcinom coloid (0,1-2,4% din totalul neoplaziilor colorectale) [34], 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% din celulele tumorale. Sunt tumori agresive, cu un grad înalt de invazivitate, diagnosticate frecvent în stadii avansate histologic fiind tumori slab sau nediferențiate [9,17]. Au un impact negativ asupra prognosticului. Deși o treime din aceste tumori sunt asociate cu o instabilitate înaltă a microsateleților (MSI-H), considerată un factor independent de prognostic favorabil, această asociere nu are nici un efect asupra supraviețuirii la distanță, ci numai de stadiul TNM în care au fost diagnosticate [34]. După alți autori această asociere semnifică un prognostic favorabil chiar și la aceste tumori [35].

Carcinomul cu celule mici

Este o varietate rară, de tumoră malignă neuroendocrină, reprezentând mai puțin de 1% din carcinoamele colorectale. Are un prognostic extrem de nefavorabil, fiind foarte agresive; metastazează precoce mai ales în ficat și ganglioni. Pe o serie de 20 de astfel de tumori colonice, publicată de Redman, 85% aveau metastaze la distanță la diagnosticare, aproape toți pacienții supraviețuind sub un an [36].

Carcinoamele cu celule mici și carcinoamele cu celule „în inel cu pecete” sunt considerate singurele tipuri histologice cu semnificație prognostică nefavorabilă, independent de stadiul TNM [35].

Carcinomul schiros

Are un prognostic nefavorabil. Supraviețuirea pacienților cu acest tip de carcinom este de 18% la 5 ani, după unele statistici [12]. Este diagnosticat tardiv, în stadii avansate, obstructive, adesea cu tumori nerezecabile, clinic nemanifestându-se decât rar prin sângerare. Histologic este frecvent nediferențiat (cca 40% din cazuri).

Carcinomul medular

Este un tip histologic aparte de carcinom colorectal, care era încadrat până în anul 2000 în categoria carcinoamelor nediferențiate, dar care este actualmente asociat cu prezența instabilității microsateleților și/sau cancerul de colon ereditar nonpolipozic (HNPCC). Are o influență prognostică favorabilă, histopatologic având un bogat infiltrat limfocitar peritumoral [35].

4. Invazia perineurală

Diseminarea malignă de-a lungul spațiilor perineurale ajunge până la 10 cm de locul tumorii primare, invazia perieurală având o incidență care variază între 14 și 32% [12], fiind semnificativ mai crescută la pacienții în stadiul III TNM, la care 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%) [9,12,17]. Pe analize multivariate invazia perineurală a fost considerată un factor de prognostic independent negativ [37].

5. Invazia vaselor limfatice

Invazia limfatică neoplazică este considerată a fi un factor independent de prognostic negativ pentru supraviețuire conform analizelor multivariate efectuate de Minsky et al. [38]. Incidența invaziei vaselor limfatice (IVL) variază între 8 și 73 %, fiind proporțională cu stadiul tumoral și gradul de diferențiere [12,17]. În analiza unui lot de 462 pacienți cu cancer colorectal, Minsky a constatat o incidență mai mare a IVL în tumorile colonului față de cele ale rectului și rectosigmoidului (15% față de 10%) dar și o diminuare semnificativă a ratei de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu tumori IVL pozitive comparativ cu pacienții cu tumori IVL negative atât în localizarea colonică (57% respectiv 84%) cât și în cea rectală (38% respectiv 71%) [12,38]. Prezența IVL se corelează deasemenea cu frecvența crescută a recidivelor locale [17].

Dacă toți autorii sunt de acord că gradul invaziei limfatice este invers proporțional cu supraviețuirea, nu este clar dacă această variabilă este independentă prognostic față de gradul invaziei tumorale parietale sau metastazele limfatice regionale [9]. O problemă în aprecierea la justa valoare a IVL o reprezintă dificultatea anatomopatologilor de a identifica vasele limfatice datorită 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 [17].

6. 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 pericolonică și perirectală (*invazie vasculară extramurală*).

Invazia vaselor sangvine (IVS) în cancerul colorectal se corelează în majoritatea studiilor cu recurența locală după rezecție, cu metastazele viscerale și scăderea semnificativă a supraviețuirii. Astfel un studiu realizat de Minsky et al. [39] pacienții cu tumori IVS pozitive au avut o rată de supraviețuire semnificativ scăzută comparativ cu cei cu tumori IVS negative (74% față de 85%). Acest autor a constatat și că localizarea IVS la nivel extramural are o importanță prognostică deosebită în sens nefavorabil supraviețuirii, remarcând ca rata supraviețuirii la 5 ani a scăzut marcat în cazul pacienților cu tumori cu IVS extramurală în comparație cu cei cu IVS extramurală negativă sau doar cu IVS intramurală (35% față de 72%) [39]. Într-o altă lucrare a lui Inoue și Krasna, care spre deosebire de alți autori, au catalogat separat IVS de IVL, rata de supraviețuire la 3 ani la pacienții cu tumori IVS pozitive a fost marcat diminuată față de pacienții cu tumori IVS negative (30% față de 62%), iar incidența metastazelor extraganglionare a fost mult mai mare la primul grup (30% față de 62%) [12].

Conform unor studii, IVS ar reprezenta un factor independent de prognostic a supraviețuirii [17,27], dar se pare că nu și pentru tumorile limitate la peretele intestinal [9]. Această inconstanță în aprecierea rolului prognostic al IVS poate ține și de identificarea microscopică dificilă a vaselor sangvine invadate neoplazic care au lumenul obliterat, dar mai ales prin neutilizarea unor colorații specifice pentru țesutul elastic, caz în care doar în 16-41% dintre cazuri se diagnostichează corect invazia vasculară. Incidența IVS crește odată cu stadiul și grading-ul tumoral.

7. Reacția imună peritumorală

Organismul gazdă reacționează față de tumora malignă și printr-o reacție inflamatorie locală întâlnită în circa 50-75% din 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 [17]. 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 (cca 77%) în cazul celor fără infiltrat limfocitar peritumoral [12]. Reacția stromei limfatice s-a stabilit că este un element de prognostic pentru recidiva locală în cancerul rectal, pe când infiltrarea limfocitară reprezintă un factor de prognostic al supraviețuirii în cancerul colonic.

Tabelul III

Principalii factori de prognostic și semnificația lor asupra prognosticului în cancerul colorectal

(adaptat după 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. [9])

FACTORII DE PROGNOSTIC	EFFECTUL ASUPRA PROGNOSTICULUI
FACTORI HISTOPATOLOGICI	
Stadiul pTNM postrezecție (documentat histopatologic)	creșterea stadiului diminuează semnificativ prognosticul
gradul invaziei peretelui intestinal	profundimea invaziei afectează negativ prognosticul
numărul limfonodulilor metastazați	prognostic semnificativ mai bun în cazul a 1-3 față de peste 4 limfonoduli invadați (N1>N2)
Histologia tumorii primare	
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
Morfologia tumorii primare	
mărimea tumorii primare	tumorile polipoide/exofitice au prognostic mai bun decât cele ulcerative/infiltrative
FACTORI CLINICI	
diagnosticarea tumorii la pacienții asimptomatici	nici un efect demonstrat
durata simptomatologiei	prognostic favorabil ?
rectoragiile ca simptom de debut	prognostic favorabil
tumorile obstructive	prognostic nefavorabil
tumorile 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

Un aspect particular îl constituie prezența unor agregate limfoide numeroase la nivelul muscularei proprii sau în țesuturile grase pericolice în jurul carcinoame invazive, asemănătoare cu cele din boala Crohn („reacție Crohn-like”), care se corelează cu o îmbunătățire a supraviețuirii [17]. Acest pattern histologic se acociază frecvent cu tumorile care exprimă o instabilitate a microsateiților, considerat factor de prognostic favorabil.

Efectele principalilor factori de prognostic histopatologici și clinici în cancerul colorectal sunt redată în Tabelul III (cu semnul ? marcându-se semnificațiile prognostice pentru care studiile efectuate sunt contradictorii).

Cei mai importanți factori predictivi ai supraviețuirii rămân gradul de invazie tumorală în peretele intestinal și prezența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici și/sau la distanță, parametrii incluși în stadializarea TNM al neoplaziei la diagnostic, încadrarea stadială de certitudine realizându-se doar histopatologic, de regulă, după rezecție.

ACKNOWLEDGEMENTS

Acest material face parte parțial din referatul 2 din cadrul tezei de doctorat „*Valoarea laparoscopiei în diagnosticul și tratamentul neoplasmului colorectal*” (îndrumător Prof. Dr. E. Târcoveanu).

BIBLIOGRAFIE

1. Steward BW, Kleihues P: Colorectal Cancer. In: Steward BW, Kleihues P, editors. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 198-202.
2. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005; 365(9454): 153-163.
3. Curcă T *Cancerul tubului digestiv*. București: Editura Medicală; 2001.
4. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Colorectal cancer, in *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Professional; 2005, p 1973-1983.
5. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Samuels A, Ward E, Fier EJ, 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. Compton CC, Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54(6): 295-308.
9. 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.
10. Brenner BM, Ota DM Adenocarcinoma of the Colon and Rectum. In: Fink MP, Jurkovich MD, Kaiser LR, Pearce WH, Pemberton J, Soper NJ, editors, In: *ACS Surgery – Principles & Practice*. New York: WebMD Reference Group; 2005. [available online at www.acssurgery.com]
11. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg*. 2002; 236(4): 416-421.
12. Mogoș D, Păun M. Prognosticul cancerului de colon. In: Mogoș D, Vasile I, editors. *Cancerul de colon*. Craiova: Editura Aius; 2000. p. 503-519.
13. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors consensus conferences: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000; 88(7): 1739-1757.
14. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1997; 112(4): 1096-1102.
15. 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.
16. Kuvshinoff 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
17. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Pathology of Colorectal Cancer. In: Rustgi AK, Crawford JM, editors. *Gastrointestinal Cancer*. Saunders; 2003. p. 429-444.
18. 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.
19. 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

20. 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
21. 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
22. Umpleby HC, Williamson RC. Carcinoma of the large bowel in the first four decades. *Br J Surg.* 1984; 71(4): 272-277.
23. 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 C colorectal cancer: Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* 1983; 198(6): 743-752.
24. Freedman LS, Macaskill P, Smith AN. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet.* 1984; 2(8405): 733-736.
25. Beahrs OH, Sanfelippo PM. Factors in the prognosis of colon and rectal cancer. *Cancer.* 1971; 28(1): 213-218.
26. Pescatori M, Maria G, Beltrani B, Mattana C. Site, emergency, and duration of symptoms in the prognosis of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1982; 25(1): 33-40.
27. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Colquhoun K.. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg.* 1985; 72(9): 698-702.
28. Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg.* 1992; 216(6): 633-638.
29. Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer.* 1958; 12(3): 309-320.
30. Patt DJ, Brynes RK, Vardiman JW, Coppleson LW. Mesocolic lymph node histology is an important prognostic indicator for patients with carcinoma of the sigmoid colon. An immunomorphologic study. *Cancer.* 1975; 35(5): 1388-1396.
31. Dukes CE: The surgical pathology of rectal cancer. *J Clin Pathol.* 1949; 2(2): 95-98.
32. 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.
33. Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Netta S, Basdanis G, Paramythiotis D, Zatagias A, Berovalis P, Harlaftis N. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol.* 2004; 8(suppl 1): 123-125.
34. Kakar S, Smyrk TC. Signet ring cell carcinoma: correlations between microsatellite instability, clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol.* 2005; 18(2): 244-249.
35. Willett CG. Cancer of the Lower Gastrointestinal Tract. *Atlas of Clinical Oncology.* Hamilton, London: BC Decker Inc; 2001. p. 63-82.
36. Ming S-C. Malignant epithelial tumors of the intestines. In: Ming Si-Chun, Goldman H, editors. *Pathology of the Gastrointestinal Tract.* Williams & Wilkins; 1998. p. 855-886.
37. Bognel C, Rekacewicz 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. Minsky BD, Mies C, Reicht A et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. The influence of blood vessel invasion. *Cancer.* 1988; 61(7): 1417-1424.