

## TRATAMENTUL CANCERULUI COLO-RECTAL - REZULTATE LA DISTANȚĂ

L. Vasile, A. Olaru, M. Pîrșcoveanu, M. Munteanu

Universitatea de Medicină și Farmacie CRAIOVA  
Spitalul Clinic Județean de Urgență CRAIOVA, Clinica Chirurgie Generală III

### TRATAMENT OF COLORECTAL CANCER - DISTANCE RESULTS (*Abstract*):

Significant advances about carcinogenesis and natural history of colorectal cancer (CRC), particularly the establishment of filiations polyp-cancer, are important objectives for a new approach to diagnosis of this disease. Decade 1990-2000 was the decade of CRC detection and prevention, but the decade 2000-2010 is the period of application of new diagnostic and therapeutic concepts. The aim of this study was to highlight the epidemiological, clinical, therapeutic, evolution and prognosis aspects of this cancer at five years after treatment. The research was based on examination of the computerized system of C.E.U.H. of Craiova, observation sheets, operation protocols and anatomic-pathological results, from which we identified from January 2003 until December 2005 a number of 134 patients with CRC investigated, treated and followed completely. At study end (01.07.2010) we noted that 51 of 134 resected patients (38.05%) were alive. The median survival time to the entire group of 134 cases was 44.35 + / -29.94 months. Factors that contribute to a favorable prognosis in CRC are female gender, urban environment origin, younger than 50 years, the absence of disease or complications associated with neoplasia, colic locations, elective surgery, vegetant and papillary forms, G1 and G2 grading and the disease diagnosed in TMN stages I and II.

KEYWORDS: COLO-RECTAL CANCER, COLECTOMY, RECTAL AMPUTATION.

SHORT TITLE: Tratamentul cancerului colorectal  
Treatment of colorectal cancer

HOW TO CITE: Vasile L, Olaru A, Pîrșcoveanu M, Munteanu M [Treatment of colorectal cancer - distance results]  
*Jurnalul de chirurgie (Iasi)*. 2012; 8(2): 165-177

### INTRODUCERE

Cancerul colo-rectal (CCR) este al treilea cancer ca frecvență atât la bărbați (663.904 cazuri, reprezentând 10,0% din totalul neoplaziilor) cât și la femei (571.204 cazuri – 9,4% din totalul neoplaziilor) la nivel mondial. [1] Actualitatea cercetărilor în domeniu cancerului colo-rectal a fost impusă de creșterea continuă a incidenței bolii atât în țările dezvoltate, care înregistrează deja nivele ridicate de prevalență, cât și în țări în care CCR nu realiza altădată rate îngrijorătoare.

Chirurgia a fost și rămâne veriga de bază a strategiei terapeutice. Dacă principiile

tratamentului chirurgical și elementele de tehnică nu au suferit modificări semnificative în ultimii ani, ceea ce s-a schimbat se referă la tactică, în sensul abordării diferitelor cazuri complicate, abordare bazată în primul rând pe progresele înregistrate în terapia intensivă, atât de necesară acestor bolnavi. Deceniul 1990-2000 a fost pentru CCR deceniul depistării și prevenției, iar deceniul 2000-2010 a reprezentat perioada aplicării noilor concepte diagnostice și terapeutice.

În prognosticul bolnavilor cu CCR sunt implicați numeroși factori ca: tipul histologic de cancer, mărimea, localizarea, gradul de invazie tumorală, metastazarea

Received date: 11.04.2012

Accepted date: 11.05.2012

Correspondence to: Dr. Vasile Liviu,  
Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, Clinica Chirurgie Generală III  
e-mail: vliviu777@yahoo.com

loco-regională cât și în alte organe. Pentru îmbunătățirea prognosticului în CCR, cercetarea fundamentală genetică și moleculară, alături de screeningul colorectal și practicarea pe scară largă a tehnicilor noninvazive (colonoscopie virtuală) sunt câteva din direcțiile noi sau relativ noi care trebuie dezvoltate. [2, 3, 4]

**Scopul** acestui studiu a fost:

- analiza principalelor date epidemiologice, clinice și terapeutice ca factori determinanți în evoluția neoplasmului colo-rectal;
- analiza strategiilor terapeutice chirurgicale și a factorilor de prognostic;
- coroborarea datelor privind supraviețuirea lotului studiat din punct de vedere epidemiologic, terapeutic și morfopatologic.

#### **MATERIAL SI METODĂ**

Am studiat prospectiv și retrospectiv pacienții cu neoplasm colo-rectal operați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova (S.C.J.U.C.) în cele trei clinici de chirurgie generală, din perioada ianuarie 2003 – decembrie 2005, urmărind evoluția acestora raportat la aspectele epidemiologice, terapeutice chirurgicale precum și la aspectele morfopatologice evidențiate. Datele privind supraviețuirea la 01.07.2010 - dată la care se încheie urmărirea pacienților - au provenit din Registrul de Stare Civilă al Serviciul Român de Evidența Populației, din municipiul Craiova.

Criteriile de includere au fost reprezentate de diagnosticul de neoplasm de colon sau rectal preoperator, intervenția chirurgicală de tip rezecție și confirmarea histopatologică.

Au fost excluse din studiu cazurile la care s-a practicat tratament endoscopic, cazurile la care tumora colo-rectală nu a putut fi extirpată și cele la care intervenția de rezecție colo-rectală a fost realizată pentru afecțiuni cum ar fi polipoza adenomatoasă familială. De asemenea, reintegrările în tranzit după intervenții anterioare (Hartmann) și cele fără rezecție urmată de

anastomoză (gen colostomie laterală pentru cancere colo-rectale prezentate în ocluzie intestinală) nu au fost incluse în studiu.

După selecția primară, pacienții au fost analizați pe grupuri, în funcție de parametrul urmărit: date demografice, date clinice – stadializare, aspecte morfologice, date terapeutice. Raportat la acești parametri, s-a analizat prognosticul și supraviețuirea pacienților din lot.

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-au folosit următoarele tipuri de teste statistice: teste pentru măsurarea dependenței între parametri (testul log-rank, chi-pătrat) și testul de semnificație Student. Deasemenea, s-au trasat curbele de Kaplan-Meier în funcție de fiecare parametru urmărit, s-au comparat aceste curbe, realizându-se corelații prognostice privind supraviețuirea.

Preoperator, pacienții incluși în studiu au fost investigați prin colono/rectoscopie, completate de o biopsie tumorală recoltată endoscopic în unele cazuri, clismă baritată sau irigografie cu dublu contrast. Ecografia abdominală, radiografia pulmonară și examenul computer tomografic abdominal întregesc bilanțul lezional preoperator și depistează eventualele determinări secundare ale tumorii primare. La cazurile internate și operate de urgență cu complicații de tip stenoizant, perforativ sau hemoragic, investigațiile s-au limitat la aprecierea bilanțului preoperator, investigațiile imagistice nefiind disponibile în serviciul de urgență, cu excepția radiografiei și a ecografiei abdominale.

Cercetarea clinico-statistică a examinat datele din sistemul informatizat al S.C.J.U.C., a foilor de observație, a protocoalelor operatorii și anatomo-patologice, din care am identificat în perioada ianuarie 2003- decembrie 2005 un număr de 302 de pacienți cu cancer colo-rectal. Dintre aceștia, 73 de pacienți s-au adresat altor servicii onco-chirurgicale din țară, la 67 pacienți nu s-a putut efectua rezecția chirurgicală a tumorii, iar 28 de pacienți prezentau clinic și imagistic stadii

terminale de boală, intervenția chirurgicală fiind paleativă.

Restul de 134 pacienți au reprezentat lotul care a fost studiat prospectiv și retrospectiv, aceste cazuri beneficiind de o rezecție tumorală și de tratament oncologic adaptat.

### REZULTATE

Analiza celor 134 de cazuri de CCR internate și operate în S.C.J.U.C., în perioada ianuarie 2003 – decembrie 2005 a permis evidențierea unor date demografice importante privind supraviețuirea la 5 ani după intervenția chirurgicală.

Din lotul inițial de 302 pacienți identificați cu CCR, remarcăm o creștere a numărului de cazuri de la an la an. Astfel, dacă în 2003 erau diagnosticate 87 de cazuri,

în 2004 numărul lor a crescut la 102 cazuri, pentru ca în 2005 să identificăm 113 cazuri. Cu toate acestea, în lotul studiat se evidențiază o tendință de scădere a numărului de cazuri la care se practică rezecții tumorale. Astfel, numărul pacienților rezecați scade de la 61 în 2003, la 40 în 2004 și 33 în 2005. Aceasta ar putea fi explicată de accesul mai larg al populației la metodele de diagnostic precoce ale CCR, precum și a posibilităților de tratament endoscopic în stadii incipiente, ori pacienții se prezintă într-un stadiu avansat al bolii în care rezecția tumorală nu se poate practica. Nu ar trebui neglijat ca raționament nici înființarea de centre-pilot onco-chirurgicale specializate în terapia CCR (București, Cluj) (Fig. 1).

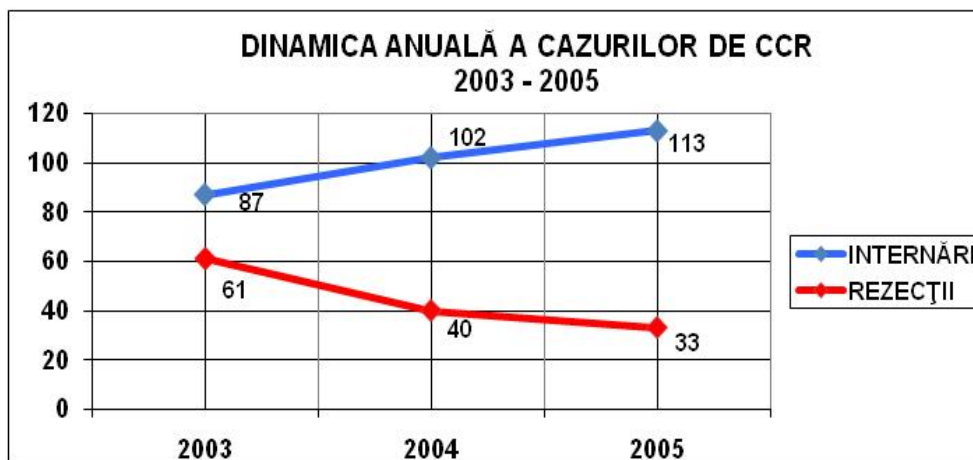


Fig. 1: Dinamica anuală a cazurilor de CCR internate și rezecate în S.C.J.U.Craiova.

Repartiția pe sexe, pe întreaga perioadă studiată, evidențiază predominanța cazurilor de sex masculin (79 de bărbați și 55 de femei) cu un raport de M/F=1,43:1. Acest raport este descrescătoare evolutiv în anii studiați (39 bărbați/22 femei=1,72 în 2003; 22 bărbați/18 femei=1,22 în 2004; 18 bărbați/15 femei=1,2 în 2005). Această modificare a raportului B/F nu este semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ), cu toate că există studii europene care confirmă creșterea incidenței neoplaziilor în special la femei. [5]

Distribuția după mediul de proveniență a fost urban/rural=79/55=1,43. ) Această repartiție este explicabilă prin gradul de

adresabilitate la medic mai ridicat al populației urbane, fapt evidențiat și de alte numeroase studii clinice privind CCR. [6]

Dintre cei 79 de pacienți din mediu urban, 33 (41,77%) erau în viață la data încheierii studiului, iar 41 (51,89%) au fost operați programat. 54 de pacienți (68,35%) din mediul urban prezentau forme localizate ale bolii și doar 24 de pacienți (30,37%) din mediul urban erau în stadii de boală mai mari de III; comparativ, 31 dintre pacienții (56,36%) din mediul rural au fost operați de urgență ca urmare a complicațiilor bolii neoplazice. 18 pacienți (32,72%) din mediul rural erau în viață la 01.07.2010, număr mai mic, nesemnificativ statistic comparativ cu

pacienții cu proveniență urbană ( $p > 0,05$ ). Analizând supraviețuirea în lotul studiat remarcăm un raport M/F = 27/24 = 1,12, iar cel urban/rural = 33/18 = 1,83.

Repartiția pe vârste arată limite cuprinse între 33 și 91 ani, cu o medie de 65,34 +/- 1,86 ani. Incidența maximă pe grupe de vârstă este în intervalul 60-79 ani, fiind de 82 de pacienți (61,1%). Pe grupe de vârstă, supraviețuirea la 01.07.2010 a întregului lot a evidențiat că 44 (86,27%) dintre pacienții în viață au peste 50 de ani, cu toate că media de supraviețuire în luni este mai mare la pacienții sub 50 de ani. Acest fapt se explică și prin faptul că formele agresive (G3) sunt apanajul vârstelor tinere. (Fig. 2)

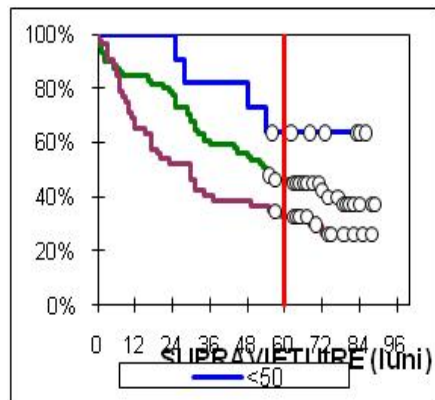


Fig. 2 Supraviețuirea lotului la 01.07.2010, pe grupe de vârstă

Raportul cancer colic / cancer de rect a fost de 91/43 = 2,11. Localizarea neoplaziei pe segmente a evidențiat ponderea ridicată a localizării sigmoidiene (30,5%), urmată de rect (18,6%), joncțiunea recto-sigmoidiană (13,4%) și ceco-ascendent (11,9%). Am întâlnit și 2 localizări sincrone (ceco-ascendent/ transvers și transvers/sigmoid). S-a propus ca raportarea modernă a localizării CCR să se facă pe cele trei segmente mari - colon drept, colon stâng și rect - ținându-se cont de originea embriologică și tendințele evolutive ale acestei neoplazii. [7]

Localizarea neoplaziei pe cele trei segmente a permis aprecieri asupra prognosticului pacienților din lot la 01.07.2010 și a duratei supraviețuirii acestora. Aceasta a evidențiat un procent

înalt semnificativ mai ridicat al pacienților în viață pentru localizările colice stângi și drepte (44,64%, respectiv 43,75%) față de cele rectale (26,08%) ( $p < 0,01$ ).

Localizarea rectală a fost întâlnită la 30 de bărbați (65,21%), iar 49 de bărbați (55,68%) au prezentat localizări colice ( $p < 0,01$ ). La femei, 39 dintre acestea (44,31%) aveau localizări ale neoplaziei la nivelul colonului, în timp ce numai 16 (34,78%) prezentau cancer rectal. Cancerul de colon este mai frecvent la pacienții din mediul urban (54 de cazuri - 61,36%), în timp ce localizarea rectală prezintă distribuții aproximativ egale în lotul analizat (25 de cazuri din mediul urban - 54,34% și 21 de cazuri din mediul rural - 45,65%).

Aceleași aspecte le întâlnim și raportat la durata supraviețuirii medii, care a fost mai mare în localizările colice și semnificativ statistic față de rect, fiind de 53,95 +/- 6,05 luni pentru colonul drept și 51,00 +/- 4,53 luni la cel stâng, localizările rectale având un interval liber de boală mai mic, de 41,49 +/- 4,50 luni ( $p < 0,05$ ).

Curbele Kaplan-Meier au evidențiat diferențele privind supraviețuirea între cele trei localizări ale neoplaziei. (figura nr. 3) Observăm că diferențele intervalului liber de boală sunt nesemnificative între colonul drept și stâng, dar semnificativ mai mari ale acestora față de cele rectale. În schimb, testele de semnificație efectuate între colonul drept și stâng au relevat o valoare a lui  $p > 0,05$ , deci fără relevanță statistică.

Intervențiile chirurgicale s-au efectuat elective la 65 de pacienți (48,5%), iar în 69 de cazuri (51,49%) s-a intervenit de urgență, aceștia prezentând complicații de tip ocluziv, perforativ sau hemoragic. Am remarcat numărul mare de bărbați ( $n = 40$ ; 61,53%) operați programat.

Pe grupe de vârstă, numai 4 cazuri (5,79%) sub 50 de ani au fost operate de urgență, 37 de pacienți (53,62%) având vârsta între 50 - 70 de ani. Dintre pacienții operați programat, 41 (63,07%) sunt în viață la încheierea prospecției, iar dintre cei operați în urgență doar 10 (14,49%), valoare

foarte înalt semnificativă statistic  
( $p < 0,0001$ ). (Fig. 4)

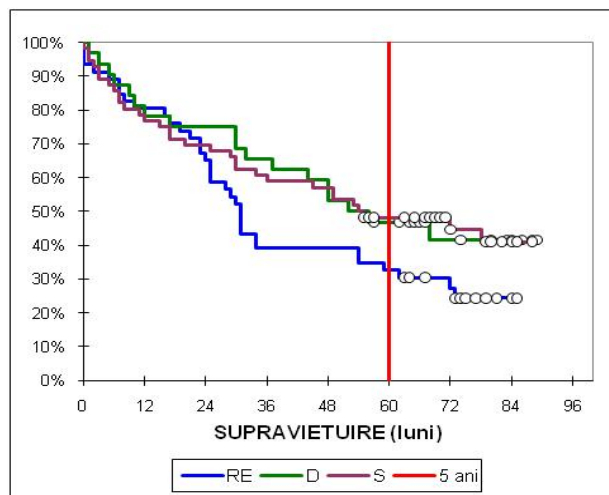


Fig. 3 Supraviețuirea lotului la 01.07.2010, după localizarea neoplaziei

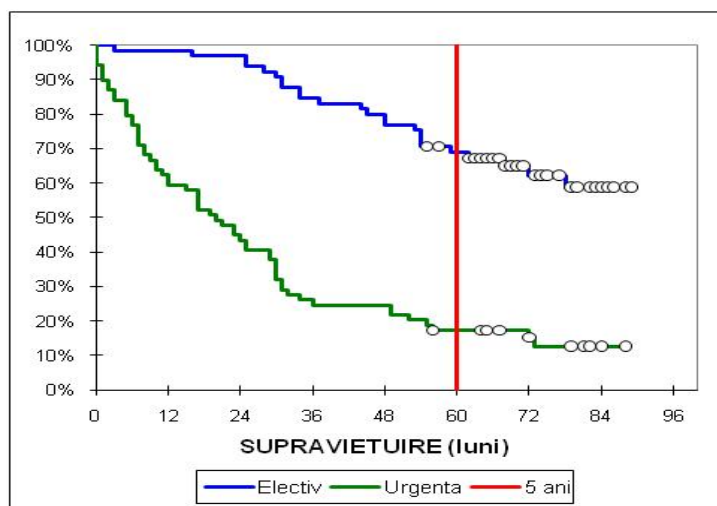


Fig. 4 Supraviețuirea lotului la 01.07.2010, după tipul intervenției chirurgicale.

Corelația stadialitate - moment al intervenției chirurgicale a arătat că 36 de pacienți (52,17%) în stadiul IV au fost operați de urgență, în timp ce electiv au fost operați numai 4 cazuri (6,15%).

S-au practicat toate cele 6 tipuri de intervenții chirurgicale enumerate, și anume: hemicolecomia dreaptă cu anastomoză ileo-transversă (27 cazuri); colectomia de colon transvers cu anastomoză colo-colică (4 cazuri); hemicolecomia stângă cu colo-recto/colo anastomoză (48 cazuri); colectomia subtotală cu anastomoză ileo/colică sau colo/rectală (4 cazuri);

rezeția rectosigmoidiană pe cale anterioară Dixon cu colo-recto-anastomoză (38 cazuri); amputația de rect (13 cazuri).

Aspectele macroscopice ale pieselor de exereză au arătat următoarele aspecte: forme ulcerate – 52 cazuri, forme infiltrative – 52 cazuri și forme vegetante – 30 de cazuri. În cazistica analizată mare parte dintre piesele de rezeție au avut o structură mixtă, în care asocierea diferitelor tipuri macroscopice era întâlnită în diverse proporții. Pentru o analiză sintetică, clasificarea macroscopică s-a făcut după predominanța tipului morfologic principal. Cea mai bună durată

medie a supraviețuirii o întâlnim tot la forma vegetantă, fiind de 55,60 +/- 6,1 luni, urmată de cea infiltrativă (47,88 +/- 4,79 luni) și cele ulcerate (45,37 +/- 4,43 luni). Analizând testele de semnificație statistică și curbele de supraviețuire Kaplan-Meier (Fig. 5) nu constatăm diferențe semnificative ale supraviețuirii din punct de vedere al formelor macroscopice, valoarea lui p de 0,351 pentru testul log-rank fiind mai mare decât cea de referință de 0,050.

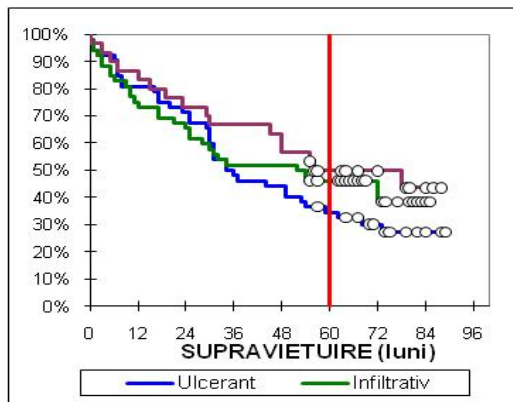


Fig. 5 Supraviețuirea lotului la 01.07.2011, după aspectul macroscopic.

Tipurile microscopice evidențiate au arătat o predominanță a formelor tubulare (67,91%), urmate de cele mucipare (17,91%), papilare (9,70%) și alte tipuri particulare -GIST (4,47%). Raportat la numărul de cazuri, CCR papilar a avut cel mai bun procent al supraviețuirilor (46,1%) și cea mai mare durată medie de viață (48,23 +/- 6,07 luni). Neoplasmale colorectale tubulare – cele mai numeroase în studiul nostru – au avut cel mai mic procentul de supraviețuire (35,1%), dar o durată medie de viață ridicată (47,92 +/- 3,44 luni), comparativă cu cea a formelor mucipare (46,07 +/- 7,50 luni) și papilare (48,23 +/- 6,07 luni). Formele particulare au avut cel mai mic interval liber de boală (22,5 +/- 2,37 luni), cu toate că procentul supraviețuirilor a fost de 50%. Cu toate acestea, analizând curbele de supraviețuire Kaplan-Meier (Fig. 6) observăm că la încheierea studiului prospectiv nu există diferențe semnificative între formele microscopice ale CCR din lotul analizat.

Nici testele de semnificație nu remarcă diferențe statistice ale supraviețuirii comparativ între formele microscopice întâlnite, valoarea lui p de 0,907 (testul log-rank) fiind mai mare decât referința  $\alpha$  de 0,050.

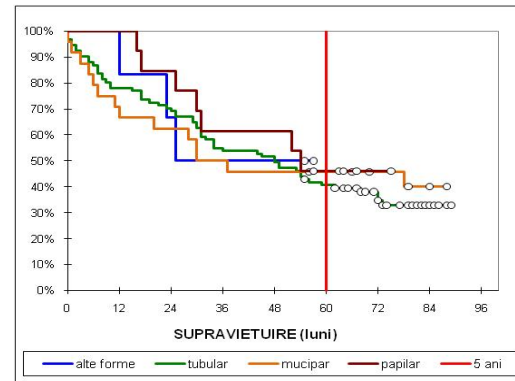


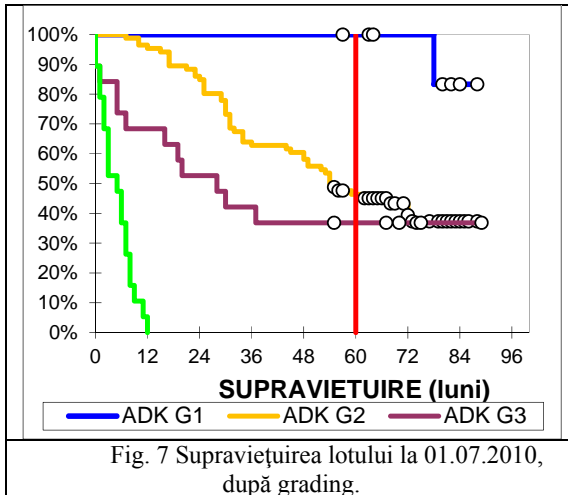
Fig. 6 Supraviețuirea lotului la 01.07.2011, după aspectul microscopic.

Analiza gradding-ului tumoral, a evidențiat 10 cazuri G1, 86 cazuri G2 și 19 cazuri G3 și 19 cazuri G4. Supraviețuirea cea mai bună au avut-o pacienții cu ADK G1, fiind în medie de 81,33 luni, urmați de cei cu ADK G2 cu o durată de viață medie postoperatorie de 55,64 +/- 2,96 luni, ADK G3 (36,10 +/- 7,32 luni) și ADK G4 (4,94 +/- 0,83 luni).

Diferențele de supraviețuire ale lotului după grading-ul tumoral sunt semnificative statistic, fapt semnalat și de curbele de supraviețuire Kaplan-Meier (Fig. 7) și testul log-rank. Constatăm că supraviețuirea pacienților cu ADK G1 este mai mare, foarte înalt semnificativ statistic și progresiv descrescătoare spre grading-urile G2, G3 și G4, valoarea lui p de 0,0001 pentru testul log-rank fiind mult mai mică decât  $\alpha$  de 0,05. Nici un pacient cu CCR ADK G4 nu a fost în viață la încheierea prospecției.

Complicațiile postoperatorii, locale - septică sau tehnice - și generale sunt în mare parte apanajul intervențiilor chirurgicale practicate de urgență, dar și al vârstei înaintate a pacienților, aceștia prezentându-se cu "un bagaj" de tare asociate, pe care actul anestezico-chirurgical îl decompensează și mai mult.



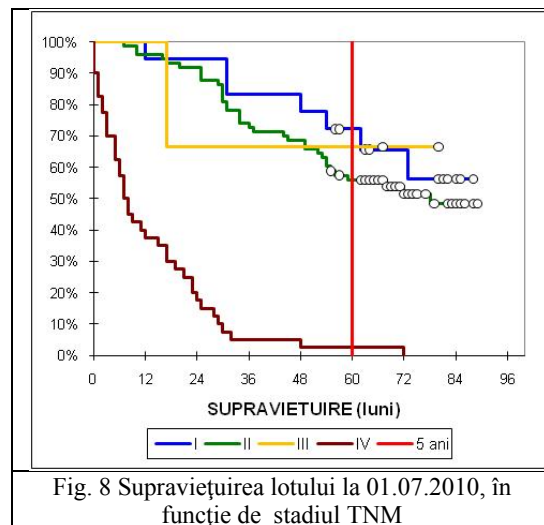


În lotul analizat sunt pacienți care au avut una sau mai multe complicații, acestea apărând în succesivitate, dependente una de alta sau independente între ele. Rata generală a complicațiilor locale și tehnice/septice a fost de 20,14% (27 pacienți), iar a celor generale de 20,89% (28 pacienți).

Morbiditatea postoperatorie după chirurgia colo-rectală a fost reprezentată de: supurații (8 cazuri-5,97%), abcese (6 cazuri-4,47%), fistule anastomotice (5 cazuri-3,73%), peritonite postoperatorii (5 cazuri-3,73%), eviscerații (4 cazuri-2,98%) ocluzii postoperatorii (7 cazuri-5,22%), hemoragii exteriorizate pe tuburile de dren (4 cazuri-2,98%), embolii pulmonare (4 cazuri-2,98%), accidente vasculare cerebrale (3 cazuri- 2,24%), pneumonii (6 cazuri-4,47%), infarct miocardic acut (8 cazuri-5,97%), sepsis (6 cazuri-4,47%) etc. Mortalitatea postoperatorie imediată a fost de 12 pacienți (8,9%).

Stadializarea TMN a lotului studiat a evidențiat 18 pacienți în stadiul I, 73 pacienți în stadiul II, 3 pacienți în stadiul III și 40 pacienți în stadiul IV. Remarcăm că media intervalului liber de boală este de peste 60 de luni pentru primele două stadii și pentru cei 51 de pacienți în viață, în timp ce pentru

stadiul IV, unde nu avem nici un supraviețuitor la încheierea prospecției, durata de viață este de aproximativ un an. Testul log-rank evidențiază același diferențe foarte înalt semnificative statistic, supraviețuirea lotului fiind mai mare în stadiile incipiente, deoarece valoarea lui  $p$  este sub 0,0001, mult mai mică decât  $\alpha$  (0,050), iar curbele de supraviețuire Kaplan-Meier (Fig. 8) relevă rata de supraviețuire mare a pacienților din stadiul I și II.



La încheierea studiului în 01.07.2010, din datele furnizate de Serviciul de Evidență Populației din municipiul Craiova, după codurile numerice personale ale pacienților, am remarcat că 51 de pacienți din totalul de 134 rezecați (38,05%) erau în viață. Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală prezintă o valoare mai mare (aprox. 44%) deoarece interpretează fiecare caz în parte la împlinirea a 60 de luni de la intervenția chirurgicală, valoarea reală de 38,05% reprezentând supraviețuirea întregului lot în perioada 01.Ianuarie.2003-01.Iulie.2010. (Fig. 9).

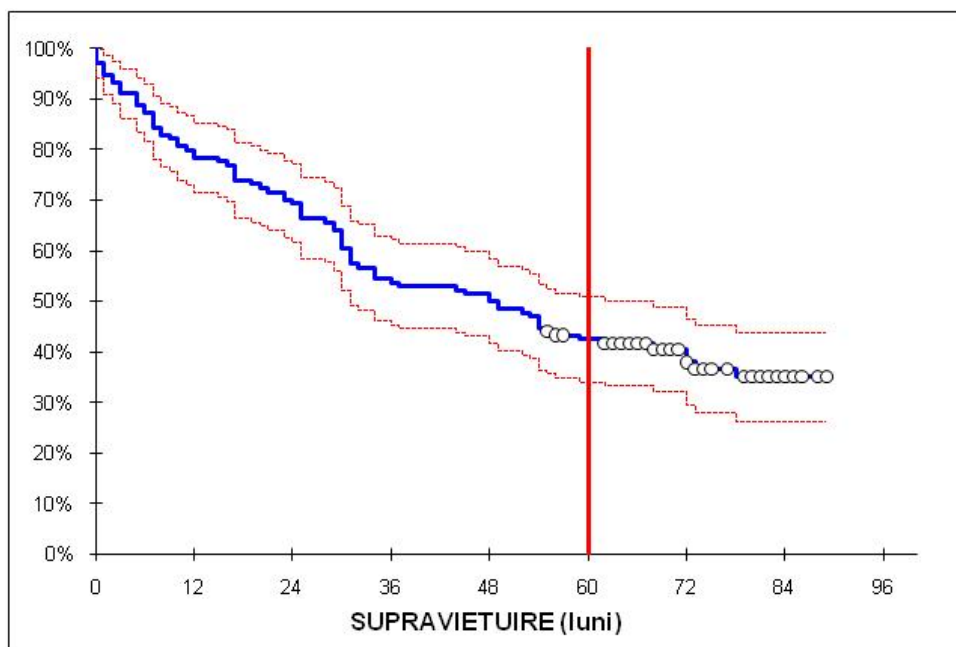


Fig. 9 Supraviețuirea generală a lotului studiat la 01.07.2010.

Tabel I Centralizator al lotului studiat.

	Total pacienți	Decese (%)	În viață (%)	Medie supraviețuire -luni-	Dev. std.	Lim. inf. -luni-	Lim. sup. -luni-
Femei	55	31(56,3%)	24(43,6%)	49.800	4.599	40.786	58.814
Barbați	79	52(65,8%)	27(34,1%)	47.613	3.658	40.444	54.783
Urban	79	46(58,2%)	33(41,7%)	51.136	3.735	43.814	58.457
Rural	55	37(67,2%)	18(33,7%)	44.612	4.393	36.001	53.223
<50 ani	11	4(36,3%)	7(63,6%)	67.545	8.018	51.830	83.261
50-70 ani	71	42(59,1%)	29(40,8%)	53.195	3.933	45.486	60.904
>70 ani	52	37(71,1%)	15(28,8%)	38.230	4.444	29.519	46.941
Tratament electiv	65	24(36,9%)	41(63,0%)	70.761	3.087	64.710	76.812
Tratament urgență	69	59(85,5%)	10(14,4%)	28.764	3.364	22.172	35.357
Colon drept	32	18(56,2%)	14(43,7%)	53.958	6.054	42.092	65.825
Colon stâng	56	31(55,3%)	25(44,6%)	51.006	4.538	42.112	59.899
Rect	46	34(73,9%)	12(26,0%)	41.496	4.503	32.670	50.321
Ulcerat	52	37(71,1%)	15(28,8%)	45.374	4.434	36.684	54.064
Infiltrativ	52	30(57,6%)	22(42,3%)	47.885	4.790	38.497	57.272
Vegetant	30	16(53,3%)	14(46,6%)	55.602	6.108	43.630	67.574
Tubular	91	59(64,8%)	32(35,1%)	47.926	3.442	41.180	54.672
Mucipar	24	14(58,3%)	10(41,6%)	46.073	7.500	31.372	60.773
Papilar	13	7(53,8%)	6(46,1%)	48.231	6.074	36.326	60.136
Forme particulare	6	3(50%)	3(50%)	22.500	2.376	17.843	27.157
ADK G1	10	1(10,0%)	9(90,0%)	81,333			
ADK G2	86	51(35,37%)	35(64,62%)	55,642	2,963	49,835	61,45
ADK G3	19	12(63,15%)	7(36,84%)	36,105	7,321	21,757	50,453
ADK G4	19	19(100%)	0(0,0%)	4,947	0,839	3,302	6,592
Stadiul I	18	7(38,8%)	11 (61,1%)	67.968	5.802	56.596	79.341
Stadiul II	73	35(48,0)	38(52,0%)	62.516	3.182	56.279	68.752
Stadiul III	3	1(33,3%)	2(66,6%)	17.000			
Stadiul IV	40	40(100%)	0(0,0%)	13.375	2.341	8.786	17.964



Datele epidemiologice, terapeutice și morfologice au fost centralizate, astfel încât s-au putut face corelații ale acestora cu rezultatele la distanță în lotul analizat (Tabel I).

## DISCUȚII

La noi în țară, la nivelul anului 2005, incidența cancerului de colon ocupa locul 5 din totalul tumorilor maligne, pentru ca împreună cu joncțiunea rectosigmoidiană să dețină locul trei. Mortalitatea prin cancer de colon ocupă locul patru din decesele prin cancer în 2005 și 2006, iar împreună cu joncțiunea rectosigmoidiană mortalitatea urcă pe locul trei. [8] În România, incidența CCR crește de la 7,62/100.000 locuitori în 2003, la 8,23/100.000 locuitori în 2005. Deși rapoartele la nivel mondial se fac unitar, pentru cancerul colo-rectal se cunosc și cifrele separate pentru localizările neoplaziei pe segmentele intestinului gros [9]. Astfel, cancerul de colon apare de două ori mai frecvent decât cancerul de rect [10, 11].

În intervalul 2003-2005 analizat incidența cancerului colo-rectal după sex, este mai mare la sexul masculin. Deși sunt constante de la un an la altul, aceste diferențe nu sunt suficient de mari pentru a putea fi considerate semnificative statistic. (log-rank: valoare calculată=0,875/valoare critică=8,342;  $p=0,523$ ;  $\alpha=0,050$ ) Femeile sunt protejate mai bine de formele agresive de cancer de colon, dar nu și de rect până la menopauză. Aceasta reflectă probabil sensibilitatea diferențiată a mucoasei colonice și rectale împotriva efectelor anticancerigene declanșate prin activarea receptorilor de beta-estrogeni. [12]

La persoanele care trăiesc în zone urbane incidența cancerului colo-rectal este mai mare. Observăm că în valori absolute și procentual, populația în viață din mediul urban este mai mare la 60 de luni de la momentul intervenției chirurgicale, dar această diferență urban / rural nu este semnificativă statistic (log-rank: valoare calculată=0,543/valoare critică=3,841;  $p=0,461$ ;  $\alpha=0,050$ ).

După 60 de luni de la includerea în studiu, populația urbană în viață este procentual mai numeroasă decât cea rurală, aceasta explicându-se și prin faptul că gradul de complianță la schemele de tratament oncologic chimio-radio-terapeutic este mai mare pentru populația urbană. Deasemenea, urmărirea periodică a acestei categorii de pacienți este mai bună, dar și mai accesibilă.

Pe grupe de vârstă, incidența este mai mare decât media la vârste peste 50 de ani și crește exponențial odată cu vârsta. [13] Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier și testele de semnificație demonstrează că pentru pacienții cu vârste diferite, valoarea obținută pentru  $p$  prin testul log-rank de 0,03, ambele mai mici decât pragul  $\alpha$  de 0,05, putând afirma că există diferență semnificativă a supraviețuirii în funcție de clasa de vârstă a pacienților.

Analizând corelația vârstă – localizarea neoplaziei am constatat că în localizările pe colonul drept, incidența cea mai mare este egal distribuită între persoanele cu vârste cuprinse între 50 - 70 de ani și cele peste 70 de ani; localizările stângi au o incidență mai mare între 50-70 ani, iar în același interval de vârstă întâlnim mai frecvent și cancerul de rect. Testul chi-pătrat are valoarea de 2,366 cu un  $p=0,669$ , semnificativ mai mic decât referința  $\alpha=0,05$ . Aceasta denotă lipsa unei corelații statistice între intervalele de vârstă ale pacienților și localizarea neoplaziei. Pe plan mondial, ultimele tendințe arată creșterea incidenței cancerului de cec și colon ascendent de la 5% la 36%, creșterea incidenței cancerului de colon transvers de la 15,8% la 17,2% și scăderea incidenței cancerului sigmoidian de la 36% la 33,4%. [14, 15]

În lotul nostru nu am constatat corelații semnificative ale localizărilor proximale cu sexul feminin (17 cazuri din 55; 30,90%), în schimb asocierea localizărilor colo-rectale distale cu sexul masculin este evidentă (64 de cazuri din 79; 81,01%). Deasemenea, nu constatăm asocieri semnificative ale vârstei înaintate (peste 70 de ani) cu localizările proximale ale CCR (din 52 de pacienți, 14

au localizări proximale ale CCR; 26,92%). [16]

Testele de comparație statistică ale supraviețuirii pentru pacienții operați de urgență și cei operați electiv, precum și curbele de supraviețuire Kaplan-Meier arată că valoarea obținută pentru  $p$  prin testul log-rank este mult mai mică decât 0,0001, putând afirma că există diferență foarte înalt semnificativă privind supraviețuirea în funcție de momentul intervenției. (log-rank: valoare calculată=51,343/valoare critică=3,841;  $p<0,0001$ ;  $\alpha=0,050$ ). Pacienții supuși unei operații în regim de urgență au o rată și durată medie de supraviețuire net inferioare față de cei operați programat. [17, 18, 19] Intervenția chirurgicală de urgență pentru carcinomul colo-rectal este corelată de o rată a rezecabilității mai mică și rate postoperatorii ale morbidității și mortalității mai mari, dar acceptabile, comparativ cu intervenția chirurgicală electivă. [20]

Testele de corelație între localizarea CCR pe segmente mari și durata de viață a lotului au arătat că testului Chi pătrat are o valoare de 28,697, aceasta fiind mai mare decât 26,296, valoarea prag de semnificație 95% a acestui test. Constatăm deci o influență directă între cei doi factori, fapt evidențiat statistic de valoarea lui  $p=0,026$  mai mică decât limita de 0,05, ceea ce arată că există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între localizarea carcinomului și durata de viață postoperatorie în CCR. Cancerele colice au un prognostic mai bun decât cele rectale. Există analize largi populaționale ce demonstrează că localizările neoplazice sigmoidiene sunt diagnosticate în stadii precoce, având un gradding mic, iar acestea au o mortalitate specifică scăzută, comparativ cu localizările proximale. [21]

Nu constatăm diferențe semnificative ale supraviețuirii din punct de vedere al formelor macroscopice (log-rank  $p=0,351$ ) și nici după formele microscopice întâlnite (log-rank  $p=0,907$ ), valorile lui  $p$  fiind mai mari decât referința  $\alpha$  de 0,050. În schimb, gradding-ul influențează semnificativ supraviețuirea la distanță a pacienților cu

cancer colo-rectal, valoarea lui  $p < 0,0001$  pentru testul log-rank fiind mult mai mică decât  $\alpha$  de 0,05. Aspectele macroscopice și microscopice ale piesei de rezecție constituie predictorii ai rezultatelor postoperatorii în cancerul colo-rectal. Cu toate acestea, grading-ul tumoral trebuie să fie evaluat drept cel mai bun pattern prognostic. [22, 23]

După stadiul TNM, testul log-rank evidențiază același diferențe foarte înalt semnificative statistic, supraviețuirea lotului fiind mai mare în stadiile incipiente, deoarece valoarea lui  $p$  este sub 0,0001, mult mai mică decât  $\alpha$  (0,050), iar curbele de supraviețuire Kaplan-Meier relevă rata de supraviețuire mare a pacienților din stadiile I și II (log-rank: valoare calculată=128,654/valoare critică=7,815;  $p<0,0001$ ;  $\alpha=0,050$ ). Pentru radicalitatea intervenției chirurgicale, categoria de T și N, numărul de ganglioni limfatici metastazați, gradul de diferențiere și prezența invaziei vasculare și perineurale, constituie factori de risc suplimentari de prognostic ai recurenței CCR. [24] Cancerul rectal pare a fi mai predispus la metastaze la nivelul ganglionilor limfatici decât cel colic, fapt care are o importanță clinică deosebită prin faptul că augmentează stadializarea, influențând negativ rezultatele postoperatorii și prognosticul. [25]

Morbiditatea și mortalitatea în această formă de cancer depinde de foarte mulți factori printre care stadiul clinic la internare (extensia locoregională și la distanță), localizarea tumorii primitive și a eventualelor metastaze, metoda de tratament chirurgical aplicată, tipul histopatologic implicat, sensibilitatea neoplasmului la metodele adjuvante de tratament radio și chimioterapie, statusul imunologic și biologic general al subiectului, vârsta acestuia, natura și numărul comorbidităților asociate și al afecțiunilor coexistente. Un rol important în chirurgia de rezecție colo-rectală privind rezultatele postoperatorii imediate îi revine fistulei intestinale aceasta generând o cerere considerabilă de resurse spitalicești, deturnând aceste resurse de la

populație. [26] Un studiu personal pe 329 de pacienți operați consecutiv a constatat o rată totală a fistulelor anastomotice de 7,29% (24 pacienți). La pacienții cu fistulă, rata morbidităților și/sau a mortalității imediate postoperatorii a fost 58,33% (14 pacienți), comparativ cu 37,04% (113 pacienți) la cei fără fistulă anastomotică. Rezultatele au fost ajustate cu vârsta, sexul, rezecția practică în urgență, site-ul tumorii, stadializarea. Concluzia studiului a fost că apariția fistulei anastomotice are o asociație independentă și negativă în supraviețuirea globală. [27]

Screeningul de risc nutrițional poate fi în măsură să prezică mortalitatea și morbiditatea după o intervenție chirurgicală pentru cancer colo-rectal, de aceea "bagajul biologic" al pacientului are o importanță covârșitoare privind rezultatele postoperatorii imediate și la distanță. [28]

În ciuda creșterii incidenței CCR există mai multe motive de optimism rezervat. Multe dintre leziuni sunt diagnosticate în prezent într-un stadiu incipient, iar aceasta este asociată cu o creștere semnificativă a supraviețuirii. Boala este fără îndoială tratată mai bine decât în trecut, principala provocare pentru anii următori fiind aceea de a realiza o reducere susținută a mortalității pentru neoplazmele colo-rectale. [29] Sunt studii care relevă faptul că rezecția curativă și stadiul incipient la prezentare, sunt variabile independente care influențează prognosticul, iar site-ul tumorii (colon sau rect) nu are nici o corelație cu supraviețuirea. [30] Rezultatele obținute arată că supraviețuirea la 5 ani în ansamblu este influențată în special de stadiu, dar și de factorii care țin direct sau indirect tumora primară. Astfel, factorii de prognostic care ar trebui să fie luați în considerare pentru aprecierea supraviețuirii și pentru follow-up sunt: vârsta, stadiul TNM, gradding-ul tumoral, invazia vasculară și limfatică și nivelul CEA preoperator [31,32].

Comparând supraviețuirea lotului studiat (38,05%) cu datele din literatură, remarcăm că media supraviețuirii la 5 ani după diagnosticarea CCR este de 62% în

Corea de Sud, 61% în Statele Unite ale Americii și 76% în Victoria, Australia. Stadiul I are o supraviețuire de 92% (61,1% în lotul nostru), stadiul II de 83% (52,0% în lotul nostru), stadiul III de 54% (66,6% în lotul nostru), iar stadiul IV sub 5% (0% în lotul nostru).

## CONCLUZII

Cancerul colo-rectal prezintă o tendință de creștere a incidenței și a prevalenței în ultima perioadă. CCR se situează pe primul loc între neoplaziile digestive și pe locul trei după cancerul bronho-pulmonar și mamar. În județul Dolj constatăm valori peste media pe țară din punct de vedere al incidenței, prevalenței și mortalității.

Adresarea pacienților la medic se face de multe ori în stadii avansate de boală cu complicații de tip ocluziv, perforativ sau hemoragic, acest fapt fiind evidențiat și de raportul intervențiilor chirurgicale electiv/urgență cu valoare echiunitară.

Tratamentul chirurgical urmărește rezecția tumorală, fiind dictat de localizarea tumorii, stadiul bolii, tipul histopatologic și prezența sau absența complicațiilor. Intervenția chirurgicală se asociază terapiei chimio-radioterapice.

Supraviețuirea generală în lotul studiat de (38,05%) arată că rezultatele au fost bune, ținând cont de procentul ridicat de intervenții practicate de urgență și în stadii avansate de boală.

Introducerea tehnicilor noi de screening populațional, creșterea nivelului educațional al populației privind adresabilitatea la medic, aplicarea noilor progrese ale chirurgiei laparoscopice și un corect management oncologic, pot fi premise certe că rezultatele obținute acum se pot îmbunătăți.

Factorii care contribuie la un prognostic favorabil în CCR sunt sexul feminin, mediul urban, vârsta sub 50 de ani, absența bolilor asociate sau ale complicațiilor neoplazice, localizările colice, tratamentul chirurgical electiv, formele macroscopice vegetante și microscopice

papilare, gradul de diferențiere G1 și G2 și boală diagnosticată în stadiile TNM I și II.

#### BIBLIOGRAFIE

1. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008, International Agency for Research on Cancer
2. Ciurea T, Pascu O, Stanciu C. Gastroenterologie și hepatologie - Actualități 2003, Editura Medicală, 2003.
3. Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B - Tumors of the colon and rectum, în World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds), IARC Press, Lyon, 2000,103- 145;
4. Jass J.R.. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? The Journal of Pathology, 2001, 193(3):283-285
5. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Jun;18(6):1695-8.
6. Anita Yeomans Kinney, Janna Harrell, Marty Slattery, Christopher Martin, Robert S Sandler - Rural-urban differences in colon cancer risk in blacks and whites: the North Carolina Colon Cancer Study, The Journal of rural health official journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association (2006) Volume: 22, Issue: 2, Pages: 124-130
7. Feng-Ying Li and Mao-De Lai, Colorectal cancer, one entity or three, J Zhejiang Univ Sci B. 2009 March; 10 (3): 219-229
8. Centrul de Statistică al Ministerului Sănătății
9. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Jun;18(6):1688-94.
10. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer 3rd edition, Issued by The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland at The Royal College of Surgeons of England, 2007
11. Cancer European Observatory, 2008
12. Brozek W, Kriwanek S, Bonner E, Peterlik M, Cross HS. Mutual associations between malignancy, age, gender, and subsite incidence of colorectal cancer. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3721-6.
13. Shellnut JK, Wasvary HJ, Grodsky MB, Boura JA, Priest SG. Evaluating the age distribution of patients with colorectal cancer: are the United States Preventative Services Task Force guidelines for colorectal cancer screening appropriate? Dis Colon Rectum. 2010 Jan;53(1):5-8.
14. N. Angelescu - Tratat de patologie chirurgicală - Ed. Medicală, București, 2003
15. Popescu I. – Tratat de chirurgie, Ed. Academiei Române, 2009; 9(2), 226-281
16. Efremidou E.I., N. Liratzopoulos, S.M. Papageorgiou, K. Romanidis, Th. Tourlis, G. Kouklakis, K.J. Manolas Colorectal carcinoma: correlation between age, gender and subsite distribution (Chirurgia, 103 (6): 659-663)
17. Ascanelli S, Navarra G, Tonini G, Feo C, Zerbini A, Pozza E, Carcoforo P. Early and late outcome after surgery for colorectal cancer: elective versus emergency surgery. Tumori. 2003 Jan-Feb;89(1):36-41.
18. Nascimbeni Riccardo, Hyginus Ngassa, Francesco Di Fabio, Eleonora Valloncini, Ernesto Di Betta, Bruno Salerni. Emergency Surgery for Complicated Colorectal Cancer A Two-Decade Trend Analysis. Dig Surg 2008;25:133-139
19. L. Vasile, M. Munteanu, P. Mănescu, M. Pîrșcoveanu, Anca Ruxanda, Șt. Dina, Rezultate pe termen lung în intervențiile chirurgicale de urgență pentru cancerul de colon, comparativ cu intervențiile chirurgicale programate, Congresul Național de Chirurgie, Ediția a-XXV-a. Cluj- Napoca. 3-6 mai 2010, Chirurgia, Număr special, Vol. 105, Supliment 1, pag.127, ISSN: 1221-9118, 2010.
20. Pavlidis T.E., G. Marakis, K. Ballas, S. Rafailidis, K. Psarras, D. Pissas, A. K. Sakantamis Does Emergency Surgery Affect Resectability of Colorectal Cancer ? Acta chir belg, 2008, 108, 219-225
21. Zell J.A., C. Wray, M. Hinojosa, A. Ziogas, H. Le, M. Stamos Use of tumor subsite location within the colon as a prognostic factor for survival after colon cancer diagnosis. 2009 Gastrointestinal Cancer Symposium, ASCO.
22. Manxhuka-Kerliu S, Telaku S, Ahmetaj H, Baruti A, Loxha S, Kerliu A. Colorectal cancer: prognostic values. Bosn J Basic Med Sci. 2009 Feb;9(1):19-24.
23. Derwinger K, Kodeda K, Bexel-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. Acta Oncol. 2010;49(1):57-62.
24. Georgescu Ș.O., Neacșu C.N., Vintilă D., Popa Paula, Ferariu D., Nistor A., Forțu Liliana, Momentul recidivei după tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal. Factori de risc. Arta Medica nr.6(27),2007, 3-7
25. Wang H, Wei XZ, Fu CG, Zhao RH, Cao FA. Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas. World J Gastroenterol. 2010 Nov 14;16(42):5375-9.
26. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, Sinclair G, Dent OF. Anastomotic leakage after resection

- of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Colorectal Dis.* 2009 Nov;11(9):917-20. Epub 2008 Oct 28.
27. L. Vasile, M. Munteanu, P. Mănescu, Șt. Dina, M. Pîrșcoveanu, Anca Ruxanda, Simona Fulger, D. Mănescu, C. Tudorașcu, Is anastomotic leakage predictive for decreased survival after resections for colorectal cancer? Ed. Sitech, 3th Romanian-Serbian Surgical Conference, Craiova, pag. 63, 6-8 nov. 2008.
28. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010 Jan;97(1):92-7.
29. Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C, De Gaetani C, Rossi F, Ponti G, Pecone L, Pedroni M, Roncucci L, Pezzi A, Benatti P. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. *Intern Emerg Med.* 2007 Dec;2(4):269-79. Epub 2007 Nov 29.
30. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, Fazio N, Venturino M, Orsi F, Sonzogni A, Pace U, Monfardini L. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World J Surg Oncol.* 2007 Jul 4;5:73.
31. Antonino A, Formisano G, Guida F, Esposito D, Conte P, Di Maio V, Delli Carpini C, Donisi M, Salvati V, Aprea G, Avallone U. Surgical treatment and prognostic factors in colorectal cancer. *Minerva Chir.* 2007 Jun;62(3):161-6.
32. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis.* 2009 Feb;11(2):157-61. Epub 2008 May 3.