

CORELAȚII CLINICO-MORFOLOGICE ÎN CANCERUL COLORECTAL AVANSAT

F.A. Dumitrescu*, Gh. Bălan

*doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

CLINICAL-MORPHOLOGICAL CORRELATIONS IN ADVANCED COLORECTAL CANCER (ABSTRACT): Background: During 2000-2007 we have selected and supervised a lot of 279 cases operated for colorectal cancer in Clinic no.1 Surgery from “St. Spiridon” Hospital. The sex repartition during the entire study period shows the preponderance of male cases (61.29%) in comparison to the female cases of 38.7 %. In our study the operated colorectal carcinomas have a higher incidence at patients over 60 years old, 71.67%. There is as well a higher percent for the age group 60-70 years old and 70-80 years old which percent reaches 34.76% respectively 32.97% out of the total number of cases. When comparing the average age of the two analyzed lots there we can notice that the average age of the female patients does not differ significantly from the age of the male patients. The average age of the female patients was of 64,3±8,58 with minimum values of 51 years and maximum of 78 years and the average age of male patients was of 67,9±10,5 with minim of 44 years and maximum of 86 years. The on segments distribution of the colorectal cancer is presented as follows: rectum 108 cases (38,7%), sigmoid 96 cases (34,40%), descendend 19 cases (6,81%), hepatic angle 17 cases (6,09%), transverse 17 cases (6,09%), ascending 12 cases (4,3%) % the rest of the localizations being in a smaller number. In the case of males the colorectal cancer is met most often at the level of the rectum (32.74%) and the case of females at the level of the sigmoid (41.66%). Regarding the microscopic results they were: well differentiated adenocarcinoma 45.83%, moderate differentiated 43.75% and weak differentiated 10.42%. The Chi-square analysis shows that there is no association between the macroscopic aspects of the tumours and their histological aspect. Analyzing the microscopic aspect according to the location of the tumour there is observed that 86.95% of the tumours that were located at the level of the rectum have a vegetative aspect. There was not observed any link between the gender of the patients and the macroscopic aspect, the male gender being the majority as well as in the case of the vegetative and polypoid forms. In the case of female patients there was a preponderance of well differentiated aspect of the tumours while in the case of the male patients there was a preponderance of the moderate differentiated aspect followed by the well differentiated aspect. Although the well differentiated aspect is mainly observed at the patients coming from the urban areas there was no link observed between the histological aspect and the patient's background. According to primary tumour the results were as follows: T1 12,18%; T2 18,27%; T3 59,19%; T4 10,39%. According to the invaded regional lymphatic ganglia the results of my study were: Nx 16,12% ; N0 24,37% ; N1 38,7% ; N2 18,27% ; N3 2,5%. Cases distribution according to distance metastasis: Mx 69,17% , Mo 12,54% , M1 18,27%. According to the differentiation level of the neoplasia the studies cases presented the following distribution: G1 18,27% , G2 56,98% , G3 24,73%. Most of the patients came to the doctor in their advanced levels of the cancer respectively stage II(30,46%) and stage III (42,65%). Patients' distribution according to the dimension of the tumour is represented as follows: the most frequent size is of 4 - 6 cm (44,89 %) followed by 2 - 4 cm (28,57 %). Although there is noted that the tumours which are low differentiated have bigger dimensions (over 4 cm) there is no correlation between the tumour stage and its dimension.

KEY WORDS: CANCER , CANCER COLORECTAL.

Correspondență: Dr. Dumitrescu Andrei, Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași, Romania; e-mail: andrei_dum2008@yahoo.com*

* received date: 25.06.2010

accepted date: 29.10.2011

INTRODUCERE

Patologia tumorală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică pentru care se alocă enorme resurse materiale și umane în vederea descifrării mecanismelor de apariție, dezvoltare și progresie. Cancerul de colon reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în lume, cu implicații deosebite în domeniul medical și socio-economic. Afectează 1/20 persoane în țările dezvoltate, în Europa constituind a 2-a cauză de deces prin cancer [1]. În ciuda progreselor obținute în domeniul mijloacelor de diagnostic, în cunoașterea carcinogenezei și istoriei naturale a cancerului colonic, în efortul depistării precoce a acestor neoplazii, pacienții care se adresează la medic în stadii avansate ale bolii, prezentând ocluzie sau perforație, încă reprezintă un procent de 8-29% și respective 3-8% din totalul cancerelor de colon [2,3].

Cancerul a provocat decesul a 7,6 milioane de persoane la nivel mondial în 2008, mai ales în țările în curs de dezvoltare, potrivit unui studiu al Centrului internațional de cercetări asupra cancerului (CIRC, organism al OMS), dat publicității în 2008. 56% dintre cele 12,7 milioane de noi cazuri de cancer și 63% din totalul de 7,6 milioane de decese asociate unui cancer au survenit în țări în curs de dezvoltare. Potrivit CIRC, mortalitatea asociată cancerului a crescut în ultimii ani în lume, cele mai frecvente forme de cancer fiind cel pulmonar, de sân, colorectal, de stomac și de prostată.

În România, frecvența cancerului colorectal este în creștere rapidă (dublarea incidenței și mortalității în ultimii 20 de ani) atingând în anul 2000 o incidență de 17,74‰ pe an, ceea ce plasează țara noastră în rândul țărilor cu incidență medie a bolii. În ultimii 3 ani, cancerul colorectal a devenit a doua cauză de deces (după cancerul bronho-pulmonar, devansând cancerul gastric cu un număr de 4150 de decese în 2002 (19,05‰ locuitori) și 4860 decese în 2006. Circa 60% din pacienții cu cancer colorectal se prezintă cu boală avansată, metastazele hepatice fiind cele mai frecvente [4].

Incidența medie a cancerului colorectal în județul Iași în perioada (2004 - 2007) a fost de 15,23 la 100000 de locuitori. Această valoare așează județul Iași într-o zonă de incidență medie în raport cu celelalte zone ale țării. Mortalitatea medie în această perioadă a fost de 12,5 ‰ în județul Iași față de 18,25 ‰ în țară [5].

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 2000 - 2007 am selectat și urmărit un lot de 279 cazuri operați pentru cancer colorectal în Clinica I Chirurgie a Sp. Sf. Spiridon. Realizarea studiului a necesitat cunoașterea principalelor date clinice (vîrstă, sex, domiciliu, data diagnosticului, sediul anatomic al tumorii și a aspectelor anatomo-patologice tumorale – macroscopia, examenul anatomo-patologic al specimenelor tumorale rezecate chirurgical, a ganglionilor regionali precum și a metastazelor la distanță).

Pentru aceasta au fost studiate foile de observație ale bolnavilor, registrul de protocoale operatorii și registrul examenelor anatomo-patologice. Prelucrarea statistică a fost realizată prin intermediul programului „Statistica”. În cadrul studiului s-au aplicat teste specifice diverselor tipuri de date analizate dintre care putem aminti: teste de compararea valorilor medii a unui parametru corespunzător mai multor loturi de date dintre care testul ANOVA, Scheffé, Spjotvol/Stoline, teste specifice de corelație pentru variabile cantitative cât și pentru variabile calitative dintre care putem menționa Pearson, CHI – pătrat (χ^2), Mantel-Haenszel, Fisher, Spearman, Kendall tau, Gamma.

REZULTATE

Repartiția pe sexe pe întreaga perioadă studiată, evidențiază predominanța cazurilor de sex masculin (61.29%) comparativ cu frecvența cazurilor de sex feminin care a fost de 38.7%.

În studiul nostru carcinoamele colorectale operate prezintă o incidență crescută la pacienții peste 60 de ani, 71,67%. De asemenea un procent ridicat se regăsește pentru grupa de vârstă 60-70 ani și 70-80 ani a căror pondere ajunge la 34.76% respectiv 32.97% din numărul cazurilor investigate. Se remarcă o frecvență foarte mică a cazurilor cu vârstă sub 50 ani (3.94%) și peste 80 ani (3.94%).

În lotul pacienților ce prezintă cancer colorectal operat compararea valorilor medii ale vârstei pentru cele două loturi analizate evidențiază faptul vârsta medie a pacienților de sex feminin nu diferă semnificativ de vârsta pacienților de sex masculin. Vârsta medie a pacienților de sex feminin a fost de $64,3 \pm 8,58$ cu valori minime de 51 ani și maxime de 78 ani iar vârsta medie a pacienților de sex masculin a fost de $67,9 \pm 10,5$ cu minim de 44 și maxim de 86 ani. Majoritatea cazurilor de cancer colorectal operat au prezentat vârsta peste 68 de ani, remarcându-se o creștere progresivă a numărului de cazuri în raport cu vârsta.

Datele de epidemiologie au relevat riscul crescut al bolii la persoanele vârstnice, persoanele de sex masculin și persoanele din mediul urban. Rezultatul studiilor statistice și de epidemiologie descriptivă trebuie corelate cu studiile de epidemiologie analitică a factorilor de risc și factorilor genetici.

Topografic, remarcăm numărul ridicat al localizărilor rectale (108 cazuri, 38,7%) urmate în ordinea frecvenței de cele sigmoidiene (96 cazuri, 34,40%), descendent (19 cazuri, 6,81%), unghi hepatic (17 cazuri 6.09%), transvers (17 cazuri, 6.09%), ascendent (12 cazuri, 4,3%) % restul localizărilor fiind într-un număr mai mic.

Analizând distribuția în funcție de localizare pe sexe se observă că la sexul masculin cancerul colorectal este întâlnit cel mai frecvent la nivelul rectului (32,74%) fiind urmat în urma frecvenței de cel la nivelul sigmoidului (30,99%). La sexul feminin în lotul studiat cancerul colorectal este întâlnit cel mai frecvent la nivelul sigmoidului (41,66%) fiind urmat în urma frecvenței de cel la nivelul rectului (11,11%).

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. Evident, cu cât stadiul cancerului de colon sau de rect este mai avansat cu atât speranța de viață este mai mică.

În funcție de tumora primară rezultatele au fost următoarele: T1 (tumora este limitată la submucoasă, dar nu penetrează prin muscularis mucosae) 12,18%; T2 (tumora invadează musculara proprie fără a o depăși) 18,27%; T3 (tumora penetrează până la seroasă sau țesutul pericolic neperitoneal sau perirectal) 59,19%; T4 (tumora invadează alte organe sau structuri peritoneale) 10,39 %.

Topografia limfonodurilor invadate joacă și ea un rol prognostic, prinderea stației limfatice centrale (ganglionii apicali) înrăutățește prognosticul, preconizând diseminarea celulelor tumorale la distanță. Numărul nodurilor limfatice metastazate este, de asemenea, foarte important pentru prognosticul supraviețuirii și al recidivei tumorale. Repartiția cazurilor în funcție de ganglioni limfatici regionali invadate în studiul meu a fost: Nx - 16,12%; N0 - 24,37% ; N1 - 38,7%; N2 - 18,27% ; N3 - 2,5%.

În funcție de metastazele la distanță rezultatele au fost următoarele: Mx - 69,17%, M0 - 12,54%, M1 - 18,27%.

Categoriile T,N,M sunt determinate la fiecare pacient, obișnuit după procedeul chirurgical. Informațiile sunt combinate într-un proces numit gruparea stadială pentru a determina stadiul: de la 0 (cel mai puțin avansat) până a stadiul IV (stadiul cel mai avansat). În Fig. 1 se observă cum în lotul luat pentru studiu cel mai întâlnit este stadiul III (42,65%).

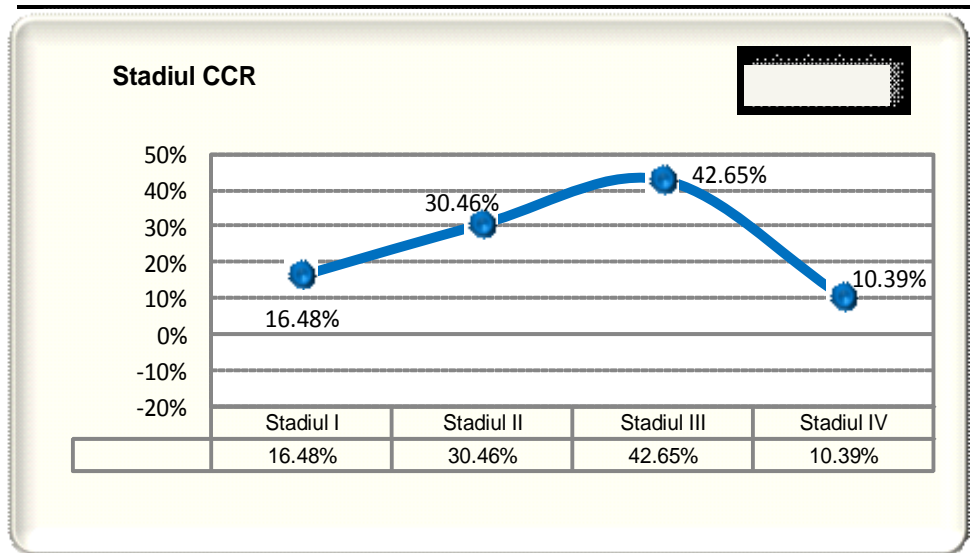


Fig. 1 Repartiția cazurilor în funcție de stadiul cancerului colorectal

Există o corelație semnificativă între vârsta pacienților și stadiul cancerului colorectal, aspect demonstrat atât de valoarea coeficientului de corelație Pearson ($r=0.478$), cât și de valoarea nivelului de semnificație a testului ($p=0.002$). Aprecierile au fost făcute pentru un interval de confidență de 95% (95%CI).

După gradul de diferențiere al neoplaziei, cazurile studiate au prezentat următoarea distribuție: G1 - 18,27% , G2 - 56,98% , G3 - 24,73% (Fig. 2).

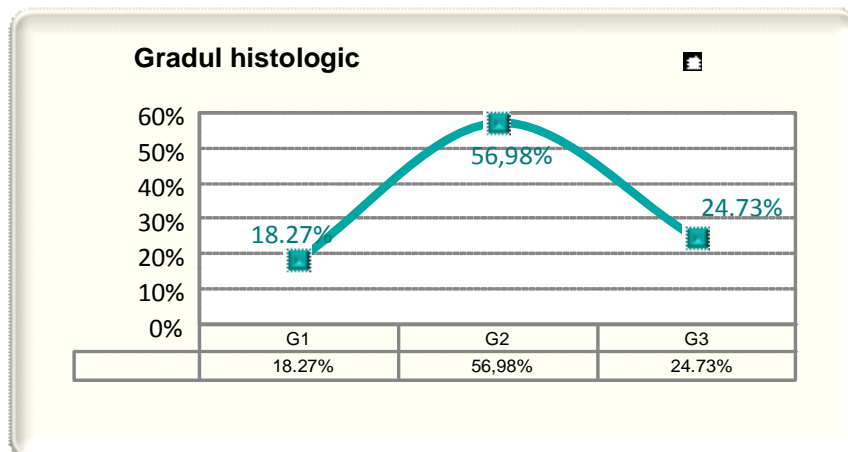


Fig. 2 Repartiția cazurilor în funcție de gradul histologic

În acest studiu s-au luat în discuție rezultatele corelației multiple avându-se în vedere modificările profilului pacienților. Valoarea semnificativă a nivelului de semnificație (p) calculat în cazul variabilei „intercept” indică faptul că pe lângă factorii luați în studiu mai sunt și alți factori predictivi în determinarea profilului urmărit.

Tabel 1
Corelația multiplă al profilului pacientului cu CCR vs. factori de risc

Corelație parțială	Coefficient de corelație (Beta)	Std.Err. (Beta)	B	Std.Err. B	t	P 95% interval de confidență
Intercept			-204.092	50.43412	-4.04671	0.000135
Vârsta pacientei	7.02445	0.144561	1.987	0.00708	2.16915	0.008661
Sex	6.46626	0.160977	3.120	0.11657	1.03281	0.000035

Valorile coeficienților de corelație β indică puterea de asociere a fiecărui parametru cu profilul pacientului. Astfel, putem spune că pacientul cu vârstă peste 60 ani prezintă un risc crescut acesta fiind de altfel cel mai important factor de risc comparativ cu ceilalți luați în analiza corelației multiple. Următorul factor de predicție important este sexul masculin (beta=6.4) (Tabel 1).

Parametrii prezentați anterior prezintă o corelație semnificativă cu prezența CCR, aspect ce permite definirea profilului pe baza coeficienților parțiali de corelație. Valoarea coeficientului de determinare R^2 ($R^2=0.637$, $p<0.0001$, 95%CI) apreciază faptul că 63.7% dintre pacienți respectă acest profil, aspect foarte important în analiza multivariată.

Analiza neparametrică a asocierii stadiului cancerului colorectal și localizarea acestuia confirmă ipoteza potrivit căreia cel mai frecvent stadiile avansate se regăsesc localizate pe rect și sigmoid (Fig. 3).

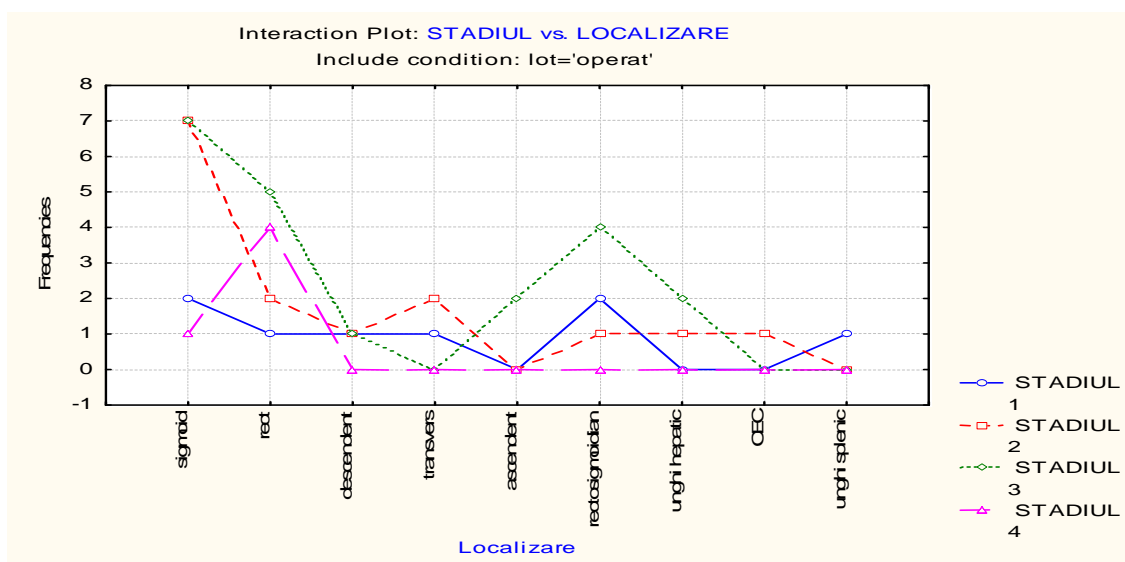


Fig. 3 Repartiția cazurilor în funcție de localizare vs. stadiul CCR

În Tabel 2 se observă predominanța formei vegetante la toate tipurile de gradding tumoral, cel mai ridicat procent (37,5%) fiind întâlnit la formațiunile bine diferențiate.

Deși se observă o frecvență crescută a formațiunilor bine diferențiate în cadrul tumorilor vegetante, analiza Chi-square arată că nu există asociere între aspectul macroscopic al tumorilor și aspectul histologic al acestora.

Tabel 2
Repartiția cazurilor în funcție de gradding-ul tumoral

	bine diferentiat	moderat diferentiat	slab diferentiat
polipoida	8.33%	12.5%	2.08%
vegetanta	37.5%	31.25%	8.34%

Analizând aspectul macroscopic în funcție de localizarea tumorii se observă că 86,95% din tumorile localizate la nivelul rectului au aspect macroscopic vegetant. De asemenea toate formațiunile tumorale localizate la nivelul colonului ascendent sunt vegetante.

Nu a existat nici o asociere între aspectul macroscopic și mediul de proveniență al pacienților, forma vegetantă predominând atât la mediul rural cât și la mediul urban.

De asemenea nu s-a observat nici o asociere între sexul pacienților și aspectul macroscopic, sexul masculin predominând atât în cazul formelor vegetante cât și a celor polipoide. La pacienții de sex feminin a predominat aspectul bine diferențiat al tumorilor, în timp ce la cei de sex masculin, a predominat cel moderat diferențiat urmat de aspectul bine diferențiat. Analizând aspectul histologic în raport cu sexul pacienților se observă că nu există nici o corelație între acestea. Un aspect deosebit de important îl reprezintă corelația dintre aspectul histologic și localizarea tumorii.

Dacă la nivelul rectului predomină tumorile bine și moderat diferențiate iar la nivelul colonului sigmoid aceste două tipuri histologice sunt singurele evidențiate în studiul actual, la nivelul colonului descendent cazul luat în studiu a prezentat o formațiune tumorală de aspect papilar. La nivelul colonului transvers au predominat formațiunile moderat diferențiate, dar au existat și tumori bine diferențiate și cu aspect mucigen. Observațiile sunt susținute de analiza statistică, aceasta arătând o corelație semnificativă între aspectul histologic și localizarea tumorii.

Analizând parametrii estimați în testarea asocierii aspectului histologic vs mediul de proveniență nu a existat nici o corelație între aspectul histologic și mediul de proveniență deși aspectul bine diferențiat se observă predominant la pacienții proveniți din mediul urban. S-a realizat analiza aceluiași parametru dar în funcție de alți factori precum mediul de proveniență al pacienților și aspectul macroscopic. Nu s-au constatat diferențe semnificative la grupele de subiecți în funcție de acești factori.

Analizând dimensiunile tumorilor observate în timpul intervenției chirurgicale, se constată o diferență semnificativă între dimensiunea tumorii la femei și la bărbați cea mai frecventă mărime, este de 4 - 6 cm (44,89%) fiind urmată de cea cu dimensiuni de 2 - 4 cm (28,57 %). Deși se constată că tumorile slab diferențiate au dimensiuni mai mari (peste 4 cm), nu există o corelație între graddingul tumorii și dimensiunea acesteia.

DISCUȚII

În intervalul luat în studiu 2000 -2007 am selectat și urmărit un lot de 279 pacienți în care se evidențiază predominanța cazurilor de sex masculin (61.29%) comparativ cu frecvența cazurilor de sex feminin care a fost de 38.7%.

De aici se deduce raportul sex-ratio ca fiind de 1,58. Datele noastre sunt în concordanță cu datele furnizate de literatura de specialitate [6,7] care atestă faptul că bărbații prezintă un risc mai mare de dezvoltare a cancerului colorectal.

Incidența este crescută la pacienții peste 60 de ani, 71,67%. De asemenea un procent ridicat se regăsește pentru grupa de vârstă 60-70 ani și 70-80 ani a căror pondere ajunge la 34.76% respectiv 32.97% din numărul cazurilor investigate. Se remarcă o frecvență foarte mică a cazurilor cu vârstă sub 50 ani (3.94%) și peste 80 ani (3.94%).

S-a calculat vârsta medie de diagnostic a cancerului colorectal pe sexe. Aceasta a fost de $64,3 \pm 8,58$ cu valori minime de 51 ani și maxime de 78 ani la femei iar vârsta medie a pacienților de sex masculin a fost de $67,9 \pm 10,5$ cu minim de 44 și maxim de 86 ani. Ca și în literatura de specialitate [8,9] se observă că majoritatea cazurilor de cancer colorectal operat au prezentat vârsta peste 68 de ani, remarcându-se o creștere progresivă a numărului de cazuri în raport cu vârsta.

Localizarea tumorii pe colon sau rect a evidențiat următorul aspect: 171 (61,3%) de pacienți prezentau tumori de colon, iar 108 (38,7%) tumori rectale. Raportul localizării colon/rect de 1,58/1 este asemănător cu cel din literatura de specialitate 2,04/1 (10,11). La sexul masculin cancerul colorectal este întâlnit cel mai frecvent la nivelul rectului (32,74%) fiind urmat în urma frecvenței de cel la nivelul sigmoidului (30,99%). La sexul feminin în lotul studiat cancerul colorectal este întâlnit cel mai frecvent la nivelul sigmoidului (41,66%) fiind urmat în urma frecvenței de cel la nivelul rectului (11,11%).

Stadializarea TNM a lotului analizat arată ponderea importantă a stadiului III (119 cazuri - 42,65%), stadiul II (85 cazuri - 30,46%), stadiul I (46 cazuri - 16,48%) și stadiul IV care reprezintă cel mai mic număr de cazuri (29 cazuri - 10,39%).

Valorile menționate de literatură sunt întrucâtva diferite: astfel într-un studiu efectuat în S.U.A – ce a inclus 111.100 de pacienți cu cancer colorectal diagnosticați în perioada 1973-1987 repartitia pe stadii a fost următoarea : stadiul 0: 4,35%, stadiul I: 17,66%, stadiul II: 30,41%, stadiul III: 26,69%, stadiul IV 20,9% [12]. Într-un alt studiu, mai restrâns, realizat pe 266 de cazuri de cancer colorectal, Ahsan M prezintă următoarea distribuție a pacienților pe stadii: stadiul I: 22,9%, stadiul II: 32%, stadiul III: 24,1%, stadiul IV: 12,8% [13].

CONCLUZII

Cancerul de colon, afecțiune frecventă a tubului digestiv, constituie o problemă de sănătate publică a lumii moderne, atât prin dimensiunile medicale, umane și socio-economice pe care le implică, cât și prin problemele terapeutice pe care le ridică. În ciuda eforturilor de depistare precoce a cancerelor colorectale, cele mai multe cazuri ajung pe masa de operație în stadii avansate când importanța factorilor multipli de prognostic devine absolut necesară în stabilirea unui management postoperator. Printre cei mai importanți factorii de prognostic independenți, histopatologici și clinici, ar fi: invazia ganglionilor limfatici regionali, invazia seroasei peritoneale, invazia venoasă, invazia vaselor limfatice, grading-ul histopatologic al tumorii, tipul histopatologic tumoral, prezența complicațiilor de tipul obstrucției și/sau perforației.

În absența unor programe de screening de depistare precoce a cancerului de colon putem avea certitudinea – și realitatea o demonstrează (inclusiv prezentul studiu) că, în continuare procentul de neoplasme de colon în stadii avansate va fi considerabil.

BIBLIOGRAFIE

1. Târcoveanu E. Cancerul de colon – o problemă de sănătate publică. *Jurnalul de Chirurgie*. 2007; 3(4): 313-315.
2. Kang BD, Shin YC, Lee KJ, Park CW. Multivariate Analysis of the Risk Factors Associated with Complications and Mortality after and Emergency Operation for Obstructive, Perforated Colorectal Cancer. *The Korean Society of Coloproctology*. 2009; 25(3): 165-171.
3. Okita A, Kubo Y, Tanada M, Kurita A, Takashima S. Unusual Abscesses Associated with Colon Cancer: Report of Three Cases. *Acta Med. Okayama*. 2007; 61(2): 107-113.
4. Miron L. Chimioterapia cancerelor colo-rectale. In: Stanciu C editor. *Cancerul colo-rectal: epidemiologie, clinică, prevenție*. Iași, Ed. „Gr.T. Popa”. 2003; p. 262-294.
5. Tarași I. *Diagnosticul precoce în cancerul colorectal*. Teză dr. UMF Iasi. 2009.
6. Burcoș T, Popa E, Stanilescu S, Cristian D, Jitea N, Barbulescu M, Tudor C, Popa I, Angelescu N. The sentinel lymph node technique in colorectal cancer using in vivo dye--utility and limits. *Chirurgia*. 2007; 102(3): 281-288.
7. American Cancer Society. *Colorectal cancer Facts & Figures, special edition*. 2005.
8. Scheiden R, Pescatore P, Wagener Y, Kieffer N, Capesius C. Colon cancer in Luxembourg: a national population- based data report, 1988-1998. *BMC Cancer* 2005; 5: 52.
9. Yui HY, Whittemore AS, Shibata A. Increasing colorectal cancer incidence rates in Japan. *Int J Cancer* 2004, 109(5): 777-781.
10. Lazar L, Badulescu F, Cebotaru C, Ciuleanu T. *Carcinoamele Colorectale – ghid de diagnostic si tratament*. 2010.
11. Coia LR, Joshua E, Carey C. Colorectal and anal cancer. In Pazdur R, Coia Lr, Hoskins WJ, Wagman LD eds. *Cancer management: A Multi-disciplinary Approach*, 8th ed., 2004; p. 323-355.
12. Meode PG. *Colorectal Cancer, Hartheast Indiana Colorectal Surgeons*, 2004; p.728-738.
13. Ashan M. *Colon Cancer Raport, Oncology Program, Annual Report*, 2002.