OBSERVAŢII MORFO-CLINICE ÎN CARCINOMUL COLORECTAL

DRAGOŞ POPA[1], SIMONA GURZU[2], IOAN STOICA[3], PÉTER OLÁH[4], SEPTIMIU VOIDĂZAN[5], FLORIN COROŞ[6]

[1,2,3,4,5,6]*Universitatea de Medicină şi Farmacie Tîrgu-Mureş*

Cuvinte cheie: *carcinom colorectal, angiogeneza, factori moleculari*

Rezumat: *Introducere: cancerul colorectal, fiind una dintre cele mai prezente afecţiuni neoplazice ale tubului digestiv, impune o permanentă studiere a factorilor care pot fi influenţaţi în vederea îmbunătăţirii prognosticului pacientului. Material si metode: în cadrul acestui studiu, m-am orientat în a selecta o parte din pacientura care a beneficiat de tratament chirurgical pentru o tumoră colorectală. În afara unui studiu clinic, m-am orientat si spre o analiză imunohistochimică a unui factor molecular (VEGF), care este implicat în stimularea creşterii tumorale. Rezultate: rezultatele studiului clinic se înscriu în marjele prezentate şi de alte studii contemporane, privind factorii biologi implicaţi şi conduita terapeutică abordată. Pozitivarea VEGF în anumite situaţii examinate, poate fi pusă în corelaţie cu prognosticul ulterior al bolii. Concluzii: în tratamentul carcinoamelor colorectale este extrem de importantă intervenţia chirurgicală, iar diagnosticul imunohistochimic care implică determinarea factorilor moleculari responsabili în dezvoltarea tumorii, poate permite implementarea unei conduite de tratament cât mai corecte.*

Keywords: *colorectal carcinoma, angiogenesis, molecular factors*

Abstract: *Introduction: colorectal cancer is one of the most present neoplastic diseases of the digestive tract and requires constant study of factors that can be influenced to improve patient prognosis. Material and methods: in this study, we focused on selecting the patients who benefited from surgical treatment for colorectal tumour. Beside the clinical trial, we aimed at the immunohistochemical analysis of molecular factor (VEGF), which is involved in stimulating tumour growth. Results: clinical trial results enrol in the margins presented by other contemporary studies on the biological factors involved and the therapeutic conduct addressed. VEGF positivity in some examined cases can be correlated with subsequent prognosis of the disease. Conclusions: in the treatment of colorectal carcinoma, surgery is extremely important and the diagnosis that involves and determines the molecular factors responsible in tumour development may allow the implementation of a treatment behaviour as accurate as possible.*

INTRODUCERE

Neoplasmul colorectal este una dintre cele mai răspândite tumori ale tubului digestiv, si prezintă o mortalitate crescută, fiind din păcate in continua creştere. Neoplasmul colorectal ocupa locul doi ca si mortalitate, după cancerul pulmonar la bărbaţi şi cel mamar la femei.

Cancerul colorectal este considerat o adevărată "boală chirurgicală", 92% din pacienţii cu cancer de colon şi 84 % din cei cu cancer rectal suferind o intervenţie chirurgicală pe parcursul evoluţiei bolii.(1)

Abordarea multidisciplinara asupra acestei afecţiuni şi interesul crescut al echipei chirurgicale a făcut ca în ultimii ani sa se implementeze tehnici noi chirurgicale in tratamentul cancerului colic (intervenţii laparoscopice) care aduc beneficii importante asupra recuperării pacientului şi revenirii cat mai rapide la un status social cat mai activ.

Toate intervenţiile chirurgicale efectuate au avut ca prelungirea duratei vieţii şi îmbunătăţirea calităţii acesteia.

SCOP

Scopul acestui studiu este de a identifica o corelaţie intre mai mulţi factori implicaţi în abordarea chirurgicală a afecţiunii. Printre aceştia, menţionez: biologici (vârsta, sex), natura intervenţiei efectuate si caracterul acesteia, tipul de anestezie în paralel cu depistarea prezenţei factorilor moleculari responsabili de angiogeneza tumorală şi prognosticul evoluţiei.

Factorul de creştere endotelială vasculară (VEGF), este o glicoproteină hemodimerică, şi este implicat în stimularea procesului de angiogeneză.

OBIECTIVE

Obiectivul principal al lucrării este centralizarea parametrilor clinici, histologici, imunohistochimici sau moleculari care au rol de prognoza sau predicţie in carcinomul colorectal.

MATERIAL ŞI METODĂ DE LUCRU

Am analizat retrospectiv cazuistica operata cu cancer colorectal în perioada 2005-2010, informaţiile fiind preluate din baza de date a clinicii a foilor de observaţie si a protocoalelor operatorii. Dintre aceste cazuri, la o parte dintre ele s-a urmărit rezultatul imunohistochimic şi implicaţiile acestuia în raport cu stadializarea tumorii.

Condiţii de includere

[1]Autor corespondent: Simona Gurzu, Str. Ghe Marinescu, Nr. 30, Tîrgu-Mureş, România, E-mail: simonagurzu@sympath.eu, Tel: +40265 21551
Articol intrat în redacţie în 18.10.2012 şi acceptat spre publicare în 20.12.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):111-113

Pacienţii care au fost internaţi şi operaţi pentru formaţiuni tumorale colorectale şi la care rezultatul histopatologic a confirmat natura malignă a tumorii.

Condiţii de excludere

În studiu nu au fost incluşi pacienţii cu diagnostic de cancer colorectal, care s-au internat în vederea stabilirii diagnosticului (biopsie), sau pacienţii care au urmat tratament oncologic înainte de operaţie (radio-, chimioterapie).

În perioada 2005-2010, în Clinica Chirurgie I a spitalului Clinic Judeţean Mureş, au beneficiat de intervenţii chirurgicale un număr de 8940 de pacienţi, din aceştia i-am selectat pe cei care se includ în specificaţiile studiului.

Astfel, s-au identificat 272 de cazuri care au beneficiat de intervenţie pentru o afecţiune neoplazică colorectală, aceste cazuri reprezentând 56% din totalul cancerelor cu localizare digestivă, 486 cazuri. Dintre cele 272 de cazuri, pentru 15 dintre ele s-a efectuat examinare imunohistochimică cu scopul de a evidenţia prezenţa unui factor molecular specific (VEGF) creşterii tumorale şi neoangiogenezei. S-a urmărit identificarea factorului de creştere endotelială vasculară (VEGF), care este considerat factorul cel mai activ în stimularea procesului de angiogeneză.

Studiul imunohistochimic a inclus 15 de cazuri de carcinoame colorectale, selectate din rândul celor 272 de cazuri evidenţiate în cadrul studiului clinic.

Prepararea şi examinarea probelor s-a făcut utilizând standarde moderne.

Rezultatele au fost interpretate pe baza examinărilor statistice.

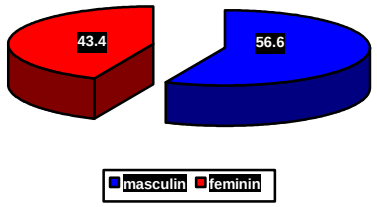
REZULTATE

Din totalul de 272 de cazuri incluse, 154 au fost bărbaţi (56,6%) şi 118 femei (43,4 %).

Tabelul nr. 1. Distribuţia pe sexe a cazurilor

	Număr	Procente
B	154	56,6
F	118	43,4
Total	272	100.0%

Figura nr. 1. Distribuţia pe sexe a cazurilor investigate



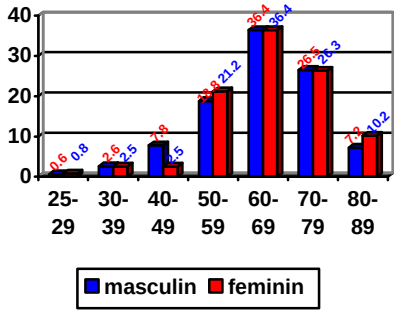
Vârsta medie a întregului lot a fost de 65,3 ani, mediana de 64 de ani, minima de 25 ani, respectiv maxima de 88 de ani. Testul nonparametric Mann Whitney aplicat între valorile vârstelor pentru bărbaţi şi femei, nu scoate în evidenţă un p semnificativ statistic (p-0,44), adică nu există o diferenţă statistică între medianele vârstelor celor două sexe.

Tabelul nr. 2. Statistica descriptivă a vârstelor pe sexe

p-0,44	masculin	feminin	total
Număr de cazuri	154	118	272
Minima	26,00	25,00	25,00
Mediana	**65,00**	**64,00**	**64,00**
Maxima	88,00	87,00	88,00
Media	64,82	63,58	65,33
Deviaţia standard	10,54	10,14	10,88

Cea mai afectată categorie de vârstă a fost cea cuprinsă între 60-69 ani (36,3 %), urmată de grupa 70-79 ani (26,5 %). La fel se observă şi separat pe sexe, unde 36,4 % dintre bărbaţi, respectiv 36,4 % dintre femei au aparţinut categoriei 60-69 de ani (p 0,74).

Figura nr. 2. Distribuţia cazurilor în funcţie de sexe şi grupe de vârstă



Din punct de vedere al intervenţiilor, marea majoritate a lor au fost programate (75,3 %), iar in regim de urgenta s-au efectuat 24,7%. Aceste procente sunt valabile şi pentru fiecare sex în parte (nu există diferenţă pe sexe: p-0,8 privind modul de efectuare a intervenţiilor).

Tabelul nr. 3. Relaţia dintre modalitatea intervenţiilor chirurgicale şi sexe

p-0,8			OPERAŢIA		Total
			PROGRAMARE	URGENŢĂ	
Sex	B	număr	108	46	154
		%	**70,2%**	29,8%	100.0%
	F	număr	97	21	118
		%	**82.2%**	17.8%	100.0%
Total		număr	205	67	272
		%	**75,3%**	24,7%	100.0%

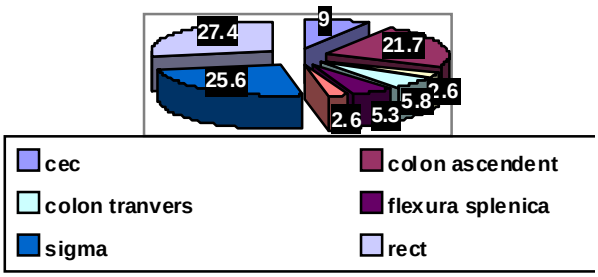
Localizările tumorale pe segmente la operaţiile efectuate în urgenţă, arată o predominanţă la nivelul ceco-ascendentului, sigmei şi rectului, reprezentând 84%, valoare comparabilă procentual cu localizările raportate la toată patologia neoplazică colorectală tratată chirurgical în acelaşi interval de timp.

Din totalul celor 67 de intervenţii chirurgicale în regim de urgenta după localizarea tumorii şi tipul de complicaţie întâlnit se sintetizează următorul tabel:

Tabelul nr. 4. Tipul şi localizarea complicaţiilor

Localizare	Număr	%	Complicaţii
Cec	6	9	5 ocluzii, 1 perforaţie
Colon ascendent	14	21,7	10 ocluzii, 4perforaţii
Flexură hepatică	2	2,6	2 ocluzii
Colon transvers	4	5,8	4 ocluzii
Flexură splenică	4	5,3	3 ocluzii, 1 ocluzie + hemoragie
Colon descendent	2	2,6	2 ocluzii
Sigmă	17	25,6	15 ocluzii, 2 perforaţii
Rect	18	27,4	9 ocluzii, 3 perforaţii, 3 hemoragii, 3 hemoragii + perforaţie

Figura nr. 3. Intervenţiile chirurgicale în regim de urgenţă după localizarea tumorii



Complicaţia care a impus intervenţia chirurgicală de urgenţă în 87,9% din cazuri a fost ocluzia intestinală.

Intervenţiile chirurgicale cu viză de radicalitate efectuate în condiţii de urgenţă reprezintă aproximativ 68% din total, restul de 32% având caracter paleativ.

Majoritatea intervenţiilor, în general sau pe sexe, s-au efectuat în scop radical (76%), urmate apoi de varianta paliativă (24%). Aceste proporţii se respectă şi individual pe sexe, bărbaţi-femei, astfel figura nr. 4, demonstrează un pattern similar şi implicit lipsa de semnificaţie statistică pe sexe: p-0,55

În ceea ce priveşte tipul de anestezie aplicat, deoarece natura intervenţiilor este una laborioasa, a predominat anestezia prin intubaţie oro-traheală (93,5%), urmată de cea rahidiană (5,0%). Nu am identificat diferenţe statistic semnificative pe sexe, privind tipul de anestezie folosit.

Toate cazurile au fost adenocarcinoame cu diferite grade de diferenţiere, 2 fiind carcinoame mucinoase. Din cele 13 adenocarcinoame fără componentă mucinoasă, 4 au fost bine diferenţiate, 7 moderat diferenţiate, celelalte 2 cazuri fiind slab diferenţiate.

Din cele 15 de cazuri, 6 au fost diagnosticate în stadiul pT2 (invazia muscularei proprii), 7 în stadiul pT3 (invazia subseroasei sau a seroase) celelalte 2 fiind diagnosticate în stadiul pT4, depăşind seroasa. În ceea ce priveşte metastazele limfonodulare, 7 cazuri au prezentat metastaze în cel puţin un nodul limfatic regional, celelalte 8 cazuri fiind tumori nemetastazante.

Pozitivitatea VEGF-A a fost evidenţiată în 89% din cazuri. Intensitatea expresiei VEGF-A nu s-a corelat cu gradul de diferenţiere al tumorii. Cele mai multe cazuri VEGF pozitive au fost diagnosticate în stadiile pT3-4N1-2 (80%), comparativ cu cele pT2-3N0 (20%).

DISCUŢII

În privinţa studiului nostru, cancerul colorectal s-a diagnosticat cu o uşoară pondere la sexul masculin: 154 cazuri la bărbaţi (56,6%) şi 118 cazuri la femei (43,4%), fără a exista o diferenţă semnificativ statistică.

Segmentul de vârstă cel mai afectat este cuprins intre 60-69 ani (36,3%), urmat de grupa 70-79 ani (26,5 %). La fel se observă şi separat pe sexe, unde 36,4 % dintre bărbaţi, respectiv 36,4 % dintre femei au aparţinut categoriei 60-69 de ani. Studii similare arata aceeaşi preponderenta pentru aceasta grupa de vârsta.(2,3)

Din punct de vedere al caracterului intervenţiei, studiul relevă faptul că la vârstele tinere predomină intervenţiile programate, dar odată cu înaintarea în vârstă, intervenţiile dobândesc tot mai mult un caracter de urgenţă.

Din punct de vedere al aspectului macroscopic am centralizat tipurile tumorale în trei categorii: polipoide, infiltrative şi exulcerate. Rezultatele cercetării noastre au arătat că cel mai frecvent se întâlneşte forma tumorală infiltrativă urmată de forma polipoidă şi forma exulcerată. La fel ca şi în alte studii recente (4,5) nu s-a găsit nicio semnificaţie între aspectul macroscopic al cancerului colorectal şi sexul pacienţilor, sau între aspect şi vârstă.

Nivelul crescut al VEGF-ului este direct corelat cu formarea de mestastaze şi prognostic rezervat. Tot acest grup de cercetători a sugerat pentru prima data că VEGF şi receptorul sau flt-1 reprezintă o ţintă terapeutică în tratamentul cancerului colorectal.(6) Studii recente au demonstrat că pacienţii care au fost diagnosticaţi VEGF pozitiv, au un prognostic rezervat faţă de cei VEGF negativ, indiferent de stadiul clinic în care au fost diagnosticaţi.(7)

CONCLUZII

În tratamentul carcinoamelor colorectale, intervenţia chirurgicală este extrem de importantă, cu condiţia ca afecţiunea să fie diagnosticată într-un stadiu operabil. Tratamentul chirurgical însoţit de cel oncologic, poate să aducă beneficii majore pacientului.

Este importantă implementarea unei conduite care să impună analiza moleculară pentru toţi pacienţii cu cancer colorectal, pentru a determina expresia de gene asociate cu producerea de metastaze.

Notă:

Această lucrare este elaborată în cadrul Programului Operaţional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanţat din Fondul Social European şi Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/89/1.5/S/60782.

REFERINŢE

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2009. 2009;59:225-249.
2. Chen HF, Chen P, Su YH, Su HF, Li CY. Age- and sex-specific risks of colorectal cancers in diabetic patients. Tohoku J Exp Med. 2012;226(4):259-65.
3. Extxeberria J, Ugarte MD, Barricarte A, Goicoa T, Moreno Iribas C, Azagra MJ, San Román E, Burgui R, Militino AF, Ardanaz E. [Incidence rate trends for colorectal cancer in Navarre (North of Spain) in the 1990-2005 period]. A Sist Sanit Navar. 2012;35(1):29-39.
4. Goldsbury D, Harris MF, Pascoe S, Oliver I, Barton M, Spigelman A, O'Connell D. Socio-demographic and other patient characteristics associated with time between colonoscopy and surgery, and choice of treatment centre for colorectal cancer: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2012;2(3).
5. Veruttipong D, Soliman AS, Gilbert SF, Blachley TS, Hablas A, Ramadan M, Rozek LS, Seifeldin IA. Age distribution, polyps and rectal cancer in the Egyptian population-based cancer registry. World J Gastroenterol. 2012;18(30):3997-4003.
6. Ellis LM, et al. Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and therapeutic implications. Oncologist. 2000;5 Suppl 1:11-5.
7. Cascinu S, Grayiano F, Catalano V, şi colab. Differences of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression between liver and abdominal metastasis from colon cancer. Implications for the treatment with VEGF inhibitors. Clin Exp Metastasis. 2000;18(8):651-5.