Chirurgia (2011) 106: 333-340
Nr. 3, Mai - Iunie
Copyright© Celsius

Rezultate și factori de prognostic în cancerul rectal operat cu intenție curativă – experiența unui centru terțiar

R. Seicean[1], G. Funariu[1], A. Seicean[2], T. Mocan[3], C. Ciuce[1]

[1]Clinica Chirurgie I, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, România
[2]Clinica Medicala III, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, România
[3]Catedra de Fiziologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, România

Rezumat

Introducere: cancerul de rect are un prognostic paradoxal la aproximativ 25% dintre pacienți, deși parametrii intraoperatori și stadiul tumoral sunt cunoscuți ca determinanți majori ai prognosticului

Scopul studiului: Evaluarea pe termen lung a factorilor de prognostic la pacienții cu cancer rectal operați fără excizia totală a mezorectului (TME).

Material și metodă: Au fost incluși retrospectiv un număr de 87 de pacienți cu cancer rectal operați între 1992 și 2002 prin rezecții rectale convenționale într-un centru medical terțiar. Tratamentul a fost exclusiv chirurgical la 90,5% dintre pacienți, iar 9,5% au fost tratați cu radiochimioterapie postoperatorie. Au fost excluși pacienții care au avut altă histologie decât adenocarcinom, la care operația curativă nu s-a putut realiza sau cei care au primit radioterapie preoperatorie. Urmărirea medie a fost de 7 ani.

Rezultate: Supraviețuirea cancer- specifică la 7 ani a fost de 52% (IC 95%: 3,21), iar factorii prognostici independenți la analiza multivariată au fost stadiul T, N și invazia limfatică. Supraviețuirea fără recidivă a fost de 56% și numai invazia limfatică s-a dovedit a fi un factor de prognostic independent. Riscul de deces a fost mai mare la pacienții la care s-a practicat amputația de rect (APR) comparativ cu cei cu rezecție anterioară de rect (AR), la pacienții cu stadiul T mai avansat, cu invazie vasculară și limfatică. Recurența locală și metastazele au fost prezente la 12,6% și 26,43% dintre pacienți. Riscul de recidivă locală a fost mai mare la cei cu stadiul pT mai avansat, cu invazie limfatică și perineurală, precum și la cei cu invazia marginii de rezecție distală. Riscul de metastazare a fost mai mare la pacienții cu stadiul pT mai avansat și invazie vasculară.

Concluzie: Stadiul tumoral avansat și invazia limfatică reprezintă factori de prognostic in cancerul rectal, sugerând necesitatea terapiei adjuvante la pacienții cu invazie limfatică.

Cuvinte cheie: cancer rectal, prognostic, chirurgie

Corespondență: Dr. Radu Seicean
Clinica Chirurgie I, UMF „Iuliu Haţieganu"
Str. Clinicilor, nr. 3-5, 400006, Cluj-Napoca, România
E-mail: rseicean@yahoo.com

Abstract

Long term follow-up and prognostic factors in curative treated rectal cancer- experience of one single tertiary center

Background: Rectal cancer has a paradoxal prognosis in about 25% of patients, although intraoperative parameters and tumor stage are known as major determinants of prognosis.

Aim: This study assessed the prognostic factors in patients with rectal cancer treated without total mesorectal excision in long-term follow-up.

Material and methods: A single center tertiary population included retrospectively 87 patients with rectal cancer operated between 1992 and 2002 using conventional resection. Some 90.5 per cent of the patients had surgery alone and 9.5 per cent had postoperative radiochemotherapy. Patients who did not have adenocarcinoma, those in whom the curative operation was not done, and those who received preoperative radiotherapy were excluded. Median follow-up was 7 years.

Results: Seven-year cancer specific survival was 52% (95% CI:3.21) and only pT, pN and lymphatic invasion were significant as prognostic factors on multivariate analysis. Disease free cancer survival was 56% and only lymphatic invasion was significant for prognosis. The risk of death was higher for abdomino-perineal resection (APR) than for anterior resection (AR), advanced pT stage, vascular and perineural invasion. Local recurrence and distant metastasis were 12.6 and 26.43 per cent respectively for patients. The risk for local reccurence was higher for advanced pT stage, perineural and lymphatic invasion and distal margin invasion. The risk for metastasis was higher for advanced pT stage and vascular invasion.
Conclusion: Advanced tumor stage and lymphatic invasion represent prognostic factors in rectal cancer, suggesting the necessity of adjuvant therapy in cases with lymphatic invasion.

Key words: rectal cancer, prognosis, surgery

Introducere

Cancerul rectal este unul dintre cele mai frecvente cancere în țările europene vestice. Tratamentul este în principal chirurgical, dar postoperator rata recurenței locale poate fi ridicată până la peste 30% (1-4). Supraviețuirea la 5 ani variază între 44-60% pentru pacienții cu cancere stadiul T3-4 şi 25-30% pentru cancerele N1(1,3). Pentru ameliorarea prognosticului se asociază tratamentul adjuvant pre- şi postoperator. Deşi se cunoaşte că parametrii intraoperatori şi stadiul histopatologic sunt determinanții majori ai prognosticului, există şi alți factori clinicopatologici care pot avea valoare prognostică.

Obiectivul studiului clinic a fost stabilirea factorilor de prognostic clinico- histopatologici care pot influența supraviețuirea și riscul de recidivă locală și la distanță.

Material și metodă

Este un studiu retrospectiv al unui lot de pacienți cu cancer rectal , operați cu intenție curativă într-un interval de 11 ani (01.01.1992-31.12.2002). Criterii de includere: pacienții internați şi operați în Clinica Chirurgie I, Cluj-Napoca în perioada 1 ianuarie 1992 - 31 decembrie 2002 la care diagnosticul de adenocarcinom rectal a fost confirmat histologic şi care aveau tumora situată sub 15 cm de rafeul ano-cutanat. Criterii de excludere au fost: cancer de rect atestat histologic şi cu metastaze decelabile preoperator prin ecografie abdominală, tomografie computerizată, radiografie pulmonară sau intraoperator; polipi rectali cu displazie uşoară/ moderată/ severă, tratați chirurgical, dar fără criterii histopatologice de carcinom sau altă histologie decât adenocarcinom (carcinom medular, scuamos sau nediferențiat, carcinoid, tumori neuroendocrine sau gastrointestinale stromale); tumori sincrone; relații incomplete privind evoluția şi supraviețuirea.

Din cei 144 de pacienți tratați chirurgical pentru cancer rectal, 87 au fost operați cu intenție curativă și incluși in studiu. Datele clinice şi imagistice au fost extrase din foile de observație medicale şi confruntate cu diagnosticul anatomopatologic, iar datele despre evoluția pacienților au fost obținute din protocoalele operatorii, fișele terapeutice oncologice și din registrele de evidență ale populației. Tumorile au fost stadializate conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system 2002. Tumorile au fost considerate rectale inferioare (sub 7 cm de la marginea anală), mediorectale (intre 7 si 12 cm de la marginea rectală) și rectale superioare (peste 12 cm de la marginea rectală). Invazia vasculară a fost definită ca prezența celulelor maligne în afara endoteliului vascular. Invazia limfatică a fost definită ca infiltrarea cu celule maligne în spațiul delimitat de endoteliu, fără fibre musculare sau elastice. Invazia perineurală a fost definită ca prezența celulelor maligne în perinerv.

La data de închidere a studiului (1.10.2010) s-a urmărit prin comunicare directă sau telefonică cu pacientul sau rudele acestuia sau din fișa terapeutică oncologică:

- supraviețuirea cancer specifică - definită ca diferența dintre data decesului de cauză legată de cancer (operație, metastaze sau recidivă locală) sau data încheierii studiului şi data inițierii tratamentului;
- supraviețuirea fără recidivă - definită ca diferența dintre data apariției recidivei locale sau metastazelor sau data încheierii studiului şi data inițierii tratamentului.
- recidiva locală - definită ca apariția clinică, radiologică sau patologică a recurenței de țesut moale sau osos pelvin.

Perioada medie de urmărire a fost de maximum 84 de luni de la data tratamentului chirurgical.

Caracteristicile pacienților

În lotul studiat au fost incluşi un număr de 87 de pacienți, 51 de bărbați şi 36 de femei.Vârsta medie a fost de 58,86± 10,86, (27 -75) ani. Nici un pacient nu a îndeplinit criteriile de cancer familial. Simptomatologia a debutat cu 5,1±4,7 luni (3 zile-4 ani) înaintea terapiei, iar spitalizarea pre terapeutică a fost de 8,4±5,5 zile. Simptomele de debut au fost reprezentate de rectoragii (n=50, 57,47%), tenesme (n=28, 32,18%), tulburări de tranzit(n=36, 41,37%), subocluzie (n=6, 6,89%), ocluzie (n=7, 8%), dureri abdominale (n=18, 20,68%), scădere în greutate (n=26, 29,88%), perforație (n=2, 2,29%). Tușeul rectal a fost pozitiv la 45 de pacienți (51,27%). Aspectul macroscopic endoscopic, valabil la 75 de pacienți neoperați de urgență, a fost vegetant (n=57, 76%), ulcero-vegetant (n=12, 16%) sau infiltrativ (n=6, 6.89%).Tumorile au fost rectale inferioare (n=27, 36%), medio-rectale (n=30, 40%) sau rectale superioare (n=18, 24%), cu infiltrare circumferențială la 36 de pacienți (48%). Ecoendoscopia preoperatorie s-a realizat doar la 17 pacienți.

Tratamentul

La nici un pacient nu s-a practicat TME. Selectarea tipului de intervenție chirurgicală s-a bazat pe următoarele

Tabelul I. *Tipurile de intervenție chirurgicală practicate la pacienții incluși în studiu*

Tip operație	Nr pacienți	% pacienți	Urgență	Tu rectală inferioară /medie/superioară
Amputație de rect (Miller)	41**	47,12		26/13*/2*
Rezecție anterioara de rect Dixon	41***	47,12		2/17/22
Excizie transanală	1	1,14		
Operație Hartmann	3	3,42		0/0/3
Rezecție Babcock-Bacon	1	1,14		1/0/0

** - 8 exereze combinate: 1 colostomie, 4 rezecții prostatice, 3 anexectomii

*** -10 exereze combinate: 5 colostomii, 1 cistectomie parțială, 1 anexectomie, 1 splenectomie, 1 colostomie cu colecistectomie, 1 colostomie cu anexectomie

criterii: distanța tumorii de la marginea anală, acceptul pacientului de a avea colostomă definitivă, extensia locală a tumorii evaluate intraoperator *(Tabelul 1)*. Restabilirea tranzitului digestiv la cei 41 de pacienți cu rezecție Dixon s-a realizat prin anastomoze mecanice în 20 de cazuri dintre care prin procedeul transsuturar (tehnica Knight-Griffen) în 8 cazuri.

Evoluția postoperatorie

Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de 27,1±18,01 zile (minim 5 maxim 87), mortalitatea postoperatorie (primele 30 de zile) a fost de 4,5% (4 pacienți) din cauze legate de actul operator. Complicațiile imediate au survenit la 24 de pacienți, astfel încât morbiditatea postoperatorie a fost de 27,58%: fistule (n=7, 27,58%), ocluzie postoperatorie precoce (n=1, 1,14%), supurația plăgii (n=9, 10,34%), eviscerații (n=1, 1,14%), embolie pulmonară (n=1, 1,14%), infarct miocardic (n=1, 1,14%), MSOF (n=1, 1,14%), infecție urinară (n=3, 3,42%). Complicațiile tardive au fost observate la 6 pacienți (6,89%): granulom de fir (n=2, 2,29%), eventrație (n=1, 1,14%), eventrație peristomială (n=1,1,14%), tulburări micționale (n=1, 1,14%), tulburări de dinamică sexuală (n=1, 1,14%).

Diagnosticul histopatologic postoperator

Au fost examinați în medie 5,42± 3,3 ganglioni (între 1 şi 17). Distanța margine anală - tumoră a fost similară cu cea găsită la examenul endoscopic preoperator, în medie de 2,46±1,09 cm (între 1 şi 5 cm, mediana = 2 cm). Stadializarea postoperatorie pT a încadrat tumorile în stadiul pT1 (n=7, 8,04%), pT2 (n=21, 24,13%), pT3(n=53, 60,91%), pT4 (n=5, 5,74%); stadializarea pN în stadiul pN0 (n=49, 56,32%), pN1 (n=26, 29,88%), pN2(n=3, 3,44%), pNx (n=9, 10,34%) atunci când nu au fost identificați ganglioni pe piesa de rezecție. Tumorile au fost considerate bine diferențiate (n=30, 34,48%), moderat diferențiate (n=10, 11,49%), slab diferențiate (n=38, 43,67%) sau gradul de diferențiere nu a fost precizat (n=9, 10,34%).Invazia marginii de rezecție distală a fost observată la 7 pacienți (8,04%), infiltrarea limfocitară la 45 de cazuri (51,72%), reacția desmoplastică la 34 de cazuri (39,08%), invazia vasculară la 9 cazuri(10,34%), invazia limfatică la 30 de cazuri(34,48%), iar invazia perineurală la 15 cazuri (17,24%).

Terapia antitumorală postoperatorie

Terapia antitumorală postoperatorie a fost asociată la 23 de pacienți sub formă de monoterapie sau în combinații alese în funcție de stadiul tumoral şi histologia ganglionilor, fiind indicate de comisia oncologică la pacienții cu metastaze ganglionare pT2N1 (3 cazuri, 3,44%), sau în stadiul pT3-4 cu sau fără metastaze ganglionare (17 cazuri, 19,54%) şi numai la 3 pacienți în stadiul pT2N0, dar cu tumori nediferențiate sau cu risc de recidivă :15 cu radiochimioterapie, 6 cu chimioterapie cu FUFOL şi 2 cu radioterapie.

Urmărirea pacienților s-a realizat la 3 luni in primul an postoperator și la 6 luni interval după aceea, prin folosirea de markeri serici tumorali, radiografie toracică, ecografie abdominală, colonoscopie. In cazurile la care s-a ridicat suspiciunea de recidivă locală, s-au realizat ecografie endorectală și CT.

Testele statistice

S-a utilizat programul SPSS 17.0 (Chicago, Il, SUA). Analiza univariată s-a realizat folosind testul χ^2 pentru cazurile în care nici unul dintre valorile tabelului de contingență nu a fost <5, situație în care s-a aplicat testul Fisher. S-a realizat testarea normalității datelor numerice continue. În funcție de rezultatul testării s-au utilizat testele Student/ Mann-Whitney U Test în cazul comparațiilor între 2 grupuri, respectiv ANOVA / Friedmann ANOVA dacă au existat mai mult de trei categorii de variabile. Valoarea de semnificatie prag a fost 0.5. Pentru analizele de supraviețuire s-a folosit metoda Kaplan–Meier, iar pentru a evalua influența parametrilor studiați asupra supraviețuirii, s-a aplicat testul log-rank pentru validarea diferențelor. Analiza multivariată s-a realizat utilizând modelele de regresie Cox.

Rezultate

Supraviețuirea cancer specifică

Pe perioada de urmărire de 7 ani au decedat 44 de pacienți din cauze legate de cancerul de rect, iar 12 de cauze independente de cancerul rectal. Supraviețuirea cancer specifică la 7 ani, studiată pe 75 de pacienți, a fost de 52% (39 de pacienți). Cauzele de deces au fost: deces în primele 30 de zile postoperator (4 pacienți), metastazele viscerale (23 pacienți, 30,66 %), recidiva locală (11 pacienți, 14,66%).

Rata de supravieţuire a scăzut mai ales între al doilea şi al treilea an de viaţă, ca după 5 ani să rămână relativ constantă *(Fig. 1)*.

La realizarea analizei univariate, prezenţa tenesmelor, realizarea rezecţiei anterioare de rect, stadiul tumoral histopatologic, invazia marginii de rezecţie, invazia vasculară, perineurală, infiltrarea limfocitară, necroza tumorală, gradingul tumoral, au fost factori predictivi ai supravieţuirii cancer specific *(Tabelul 2)*. La introducerea în analiză multivariată a factorilor histopatologici, şi-au păstrat valoarea predictivă semnificativă pentru supravieţuire doar stadiul pT (p=0.04), pN (p=0,04) şi invazia limfatică (p=0,006).

Metastazele au fost decelate la 23 pacienţi (26,43 %) la un interval mediu de la luare în studiu de 16,6 ± 11,6 luni (între 3 şi 44 de luni): hepatice la 15 pacienţi (17,24%), pulmonare la 1 pacient (1,15%), hepatice şi pulmonare la 1 pacient (1,15%), hepatice şi peritoneale la 6 pacienţi (6,89%). Supravieţuirea cancer specifică medie la pacienţii cu metastaze a fost de 34 ± 15.8 luni (între 12 şi 62 de luni). Prezenţa

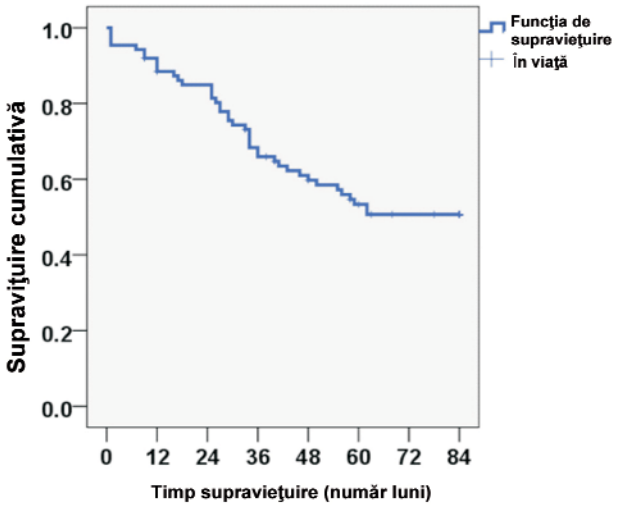


Figura 1. *Curba supravieţuirii cancer specifice*

Tabelul 2. *Rezultatele analizei univariate a factorilor de prognostic pentru supravieţuirea cancer specifică şi fără recidivă*

Parametri	Supravieţuire cancer specifică			Supravieţuire fără recidivă		
	Valoare Supravieţuire (%)	Eroare Standard (%)	Analiza univariată p	Valoare Supravieţuire (%)	Eroare Standard (%)	Analiza univariată p
Vârsta medie						
>60 ani	66,6	6,3	NS	67,3	6,1	NS
<60 ani	47,6	4,6		68,4	6,3	
Sex						
Masculin	53,4	5,2	NS	68,6	6,7	NS
Feminin	59,3	5,5		66,6	6,3	
Tablou clinic						
Rectoragii	64,2	6,3	NS	76	7,5	**0,015**
Tenesme	36	2,8	**0,04**	57,1	5,7	NS
Tulburari de tranzit	64,5	6,8	NS	77,7	6,4	**0,018**
Scădere in greutate	42,8	3,9	NS	65,3	5,8	NS
Ocluzie	16,6	1,2	NS	100	-	**0,029**
Subocluzie	60	5,9	NS	16,6	0,9	NS
Perforaţie	50	4,2	NS	100	-	NS
Dureri abdominale	60	5,4	NS	72,2	6,6	NS
Tratament						
Tipul operaţiei						
AR	65,7	5,6	**0,01**	65,85	5.8	NS
APR	39,3	3,6	NS	68,29	4,5	
Tratament adjuvant	47,6			47,6	3,6	NS
Histopatologie						
pT1+2	80,76	7,2	**0,001**	88,88	7,8	NS
pT3+4	42	3,9		56,89	4,9	
pN0	65,85	5,4	**0,001**	77,55	6,7	NS
pN+	42,85	4,0		46,15	3,5	
Marginea de rezecţie distală invadată	42,85	4,0	**0,041**	57,14	4,8	NS
Invazia vasculară	25	2,3	**0,0003**	33,33	2,9	**0,00006**
Invazia perineurală	26,66	2,5	**0,002**	40	3,8	**0,0004**
Invazia limfatică	42,85	3,9	**0,00001**	60	6,1	**0,003**
Infiltrat limfocitar	67,5	5,8	**0,03**	77,77	6,8	NS
Reacţie desmoplastică	53,12	4,9	NS	30,76	3,0	**0,0006**
Necroza tumorală	48	4,7	**0,04**	57,69	5,6	NS
Grading						
Slab diferenţiat	45,45	4,4		46,15	4,5	
Moderat diferenţiat	57,14	4,9	**0,03**	75,51	7,0	NS
Bine diferenţiat	71,42	6,8		81,25	5,7	

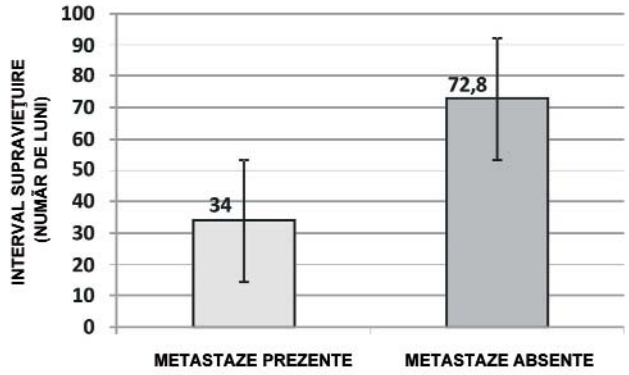


Figura 2. *Supraviețuirea cancer specifică la 5 ani în funcție de prezența metastazelor*

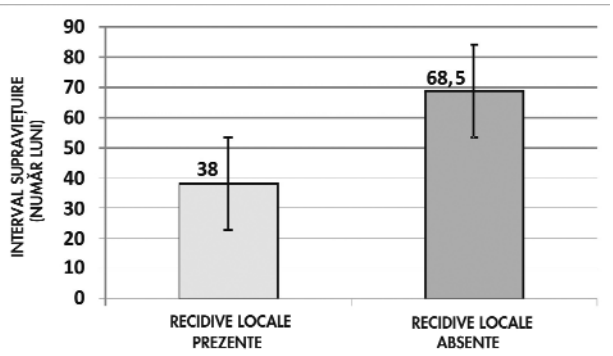


Figura 3. *Supraviețuirea cancer specifică la 5 ani în funcție de prezența recidivei locale*

metastazelor s-a asociat cu o supraviețuire cancer specifică la 5 ani de 2,6%, semnificativ mai redusă decât la pacienții fără metastaze (p=0,0003, testul Cox) *(Fig. 2)*.

Recidiva tumorală locală a fost prezentă la 11 pacienți (12,64%) şi a apărut la 19,15 ± 13,82 luni de la luarea în studiu (minim 6 maxim 50 de luni). Recidiva a fost la locul anastomozei la 3 cazuri și pelviperineală la 8 cazuri, fiind relevată clinic de tulburări de tranzit (n=7), dureri abdominale (n=7), rectoragie (n=2), sindrom de compresiune pelviană (n=1) sau palpabilă la tuşeul rectal (n=1). Supraviețuirea cancer specifică medie la pacienții cu recidivă locală a fost de 38 ± 13.25 luni (între 5 şi 60 de luni). În prezența recidivei locale supraviețuirea cancer specifice la 5 ani a fost semnificativ mai redusă față de pacienții fără recidivă locală (p=0,0003, testul Cox)*(Fig. 3)*.

Supraviețuirea fără recidivă

Supraviețuirea medie fără recidivă (recidivă locală sau metastaze) a fost de 59 ± 27,41 luni (între 9 şi 84 luni). Pentru pacienții care au dezvoltat o recidivă locală sau metastatică supraviețuirea medie a fost de 34,5 ± 15,78 luni (între 7 şi 62 luni).

Supraviețuirea fără recidivă la 7 ani a fost de 56, 32%. Până în al treilea an de viață postoperator a scăzut cu 25%, după care reducerea a fost cu o rată constantă până în al 7-lea an de viață postoperator.

La analiza univariată prezentarea cu rectoragii, tulburări de tranzit intestinal şi ocluzie intestinală, invazia vasculară, limfatică, perineurală şi prezența reacției desmoplastice au reprezentat factori predictivi ai supraviețuirii fără recidivă *(Tabelul 2)*. La analiza multivariată, doar invazia limfatică şi-a menținut rolul predictiv semnificativ (p=0,0001).

Riscul de deces a fost de două ori mai mare la cei la care s-a practicat amputație de rect versus rezecție, precum și la cei cu stadiul T3-4. Prezența invaziei vasculare şi perineurale la examenul histopatologic al piesei operatorii au crescut riscul de deces *(Tabelul 3)*.

Riscul de metastazare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu tumori cu invazia vasculară prezentă și stadiul T avansat *(Tabelul 3)*.

Riscul de recidivă locală a fost semnificativ mai mare la pacienții cu tumori care au depășit seroasa, cu invazie limfatică, perineurală și invazia marginii de rezecție *(Tabelul 3)*.

Discuții

Studiul actual reflectă rezultatele pe termen lung ale unui lot de pacienți cu cancer rectal operat în perioada în care nu se efectua în mod curent TME. Supraviețuirea cancer specifică de 52% la 7 ani și supraviețuirea medie fără recidiva bolii la

Tabelul 3. *Riscul de deces, metastazare și recidivă locală la pacienți operați în funcție de parametrii clinico-patologici*

	Risc deces			Risc metastazare			Risc recidivă locală		
	OR	CI95%	p	OR	CI95%	p	OR	CI95%	p
pT3+4 versus pT1+2	5,43	4,68-6,92	0,0005	6,50	4,23-6,79	0,009	6,89	3,41-7,01	0,034
Invazie vasculară prezentă	4,32	3,89-4,89	0,05	5,08	4,38-5,71	0,05	1,25	0,88-2,45	0,667
Invazie perineurală prezentă	3,56	3,02-3,89	0,03	2,17	0,78-3,18	0,326	7,25	5,54-7,73	0,011
Amputație versus rezecție	3,23	1,70-3,91	0,015	1,02	0,56-1,92	0,212	1,46	0,65-2,02	0,176
Invazia limfatică prezentă	2,78	0,99-3,02	0,115	1,13	0,68-1,88	0,345	5,50	4,20-6,19	0,037
Invazia marginii de rezecție distală prezentă	1,78	0,82-2,93	0,223	1,53	0,45-1,82	0,272	6,86	6,02-7,78	0 , 0 4 1

7 ani de 56% au fost comparabile cu a unui studiu extensiv, de referință, în care TME nu s-a practicat, la care rata de supraviețuire a variat între 48-58% la 5 ani, iar rata de recidivă locală între 11-39% sau cu ale altor experiențe din țările europene (1-9).

Supraviețuirea cancer specifică la 7 ani la pacienții cu metastaze sau a recidivă locale a fost sub 5%. Durata medie de viață după apariția metastazelor a fost de 18 luni, iar după apariția recidivei locale a fost de 17 luni, în ciuda tratamentului adjuvant. De altfel, supraviețuirea fără recidivă a scăzut cu 25 de procente până în al treilea an de viață postoperator, după care a scăzut cu o rată mai redusă în mod constant până în al 7-lea an de viață postoperator. Această constatare poate fi explicată prin apariția metastazelor în primele 16 luni și a recidivei locale după o medie de 19 luni postoperator.

Supraviețuirea cancer specifică estimată la 7 ani a fost de 65% la cei cu rezecție față de 39 % la cei cu amputație. La analiza multivariată însă, tipul tratamentului chirurgical şi-a pierdut valoarea statistică prognostică independentă în favoarea stadiului pT şi pN. De altfel influența stadiului asupra prognosticului pacienților cu cancer de rect este semnalată în studii anterioare extensive (10,11). Din acest motiv, prezervarea sfincterului anal trebuie efectuate în toate cazurile de cancer rectal, chiar şi cele din treimea inferioară, cu excepția celor care invadează sfincterul anal sau a celor care nu permit obținerea unei margini de rezecție distală negative la examenul histopatologic intraoperator (11,12). Tipul de intervenție chirurgicală practicat a influențat riscul de deces, care a fost de 1,87 ori mai mare la pacienții cu amputație de rect, concordant cu unele studii care au descris o supraviețuire mai bună după rezecție (74% versus 60%)(13-16).

În determinarea factorilor de prognostic tumorali, se știe că un loc important este ocupat de evaluarea morfologică tumorală și modelul de creștere specific fiecărei tumori. Supraviețuirea cancer specifică a fost semnificativ influențată de stadiul tumoral. În literatura medicală supraviețuirea la 5 ani variază în funcție de stadiul histologic (17-20). În studiul prezentat, stadiul tumoral a fost cel mai important factor prognostic al supraviețuirii globale şi cancer specifice, cu rol independent la analiza multivariată. Supraviețuirea la 7 ani pentru stadiile pT1 şi pT2cumulate a fost de 80% față de 42% pentru stadiile pT3 şi pT4cumulate , iar riscul relativ de deces a fost de peste cinci ori mai mare la stadiul pT3 și pT4 cumulat comparativ cu stadiile pT1 și pT2 cumulate, confirmând încă o data iportanța stadializării postoperatorii, chiar și în cazul rezecțiilor de rect convenționale. Studii largi au demonstrat că după introducerea TME ca şi standard terapeutic, supraviețuirea pentru cancerul de rect s-a îmbunătățit, devenind comparabilă cu cea a cancerului de colon și recidiva locală s-a redus semnificativ (21-24).

Stadiul ganglionar (pN) a fost factor de prognostic semnificativ, independent numai pentru supraviețuirea cancer specifică. Uneori pozitivitatea ganglionilor pentru malignitate poate fi vizibilă numai la imunohistochimie, fapt care ar influența recurența locală și supraviețuirea (25), dar au existat studii care au negat influența stadiului N în prognosticul pacienților (26).

În studiul de față invazia vasculară nu a reprezentat un factor de prognostic independent, probabil datorită dependenței acesteia de invazia limfatică. În termeni histologici, diferențierea dintre vasele limfatice mari și venele de mici dimensiuni este dificilă, de aceea unii autori preferă utilizarea termenului de invazie limfovasculară (27). De altfel, lipsa de semnificație prognostică a invaziei vasculare a fost semnalată și de alți autori (20), la fel ca și creșterea riscului de metastazare (28).

Invazia limfatică, prezentă la 34% dintre pacienți, a reprezentat un factor de prognostic independent în determinismul supraviețuirii cancer specifice și fără recidivă în lotul studiat, fiind un factor de risc pentru recidiva locală, fapt confirmat și de alte studii (20,29,30). Mecanismul care stă la baza valorii sale prognostice este cel mai probabil legat de pozitivitatea ganglionilor limfatici, al căror rol în determinismul supraviețuirii fără recidivă își pierde valoarea prognostică independentă în favoarea invaziei limfatice. Conferința de consens asupra factorilor de prognostic din cancerul colorectal a propus subdivizarea stadiului pT1 în pT1a şi pT1b ce corespund absenței şi respectiv prezenței invaziei vasculare sau limfatice (31). De altfel, într-un studiu pe cazuri de cancer colorectal, rata recidivei locale a fost semnificativ mai mare la cei cu invazie limfatică (13% față de 8% la cei fără invazie limfatică), fiind un factor de prognostic al supraviețuirii (32), similar rezultatelor noastre.

Invazia perineurală, prezentă la 17% dintre pacienți, a fost un factor de risc pentru deces și recidivă locală, similar altor studii, dar nu a avut un rol independent în determinismul supraviețuirii (20,33). Recent s-a dovedit că aplicarea unui scor de severitate al invaziei neurale ar reprezenta un factor de prognostic independent, dar localizarea invaziei tumorale perineurale în raport cu tumora nu s-ar asocia cu scăderea supraviețuirii (34).

O problemă deosebită în managementul cancerului rectal sunt recidivele locale, fie la nivelul anastomozei, fie la nivel pelviperineal. Rata apariției lor este estimată la 10% - 15% pentru cancerele limitate la perete şi 15% - 40% pentru cancerele care depăşesc peretele (19,20,35). Se admite că responsabil de recidiva locală ar fi țesutul rezidual tumoral care nu poate fi identificat intraoperator și care apare la aproximativ 16% dintre pacienții cu cancer rectal (36). În studiul de față, recidiva locală a fost prezentă doar la 12% dintre pacienții incluși, procent apropiat de rezultatele obținute prin aplicarea TME, de sub 10% (37-41). Recent se discută dacă, în plus față de TME, disecția pelvică laterală ar reprezenta o metodă de îmbunătățire a prognosticului și de reducere a recidivei locale (42,43). Riscul de recidivă locală obținut în acest grup de pacienți a fost mai mare la pacienții cu invazie limfatică, raportat și de alți autori (27,44) și la cazurile cu invazia marginii distale de rezecție, fapt care ar susține practicarea unor rezecții şi limfadenectomii cât mai extensive. Cu toate acestea, practicarea amputației nu s-a asociat cu o rată mai mare de recidive locale comparativ cu situațiile în care s-a practicat rezecția anterioară de rect, așa cum se considera în studii mai mici (1), inițiale, dar infirmate de Stockholm Rectal Cancer

Study, care a luat în studiu n = 1292 de pacienți fără TME (1,45-48).

Concluzii

La pacienții cu rezecții chirurgicale convenționale, supraviețuirea cancer specifică la 7 ani a fost de 52% și a fost influențată de stadiul pT și pN, precum și de invazia limfatică. Pentru supraviețuirea fără recidivă şi-a păstrat valoarea predictivă independentă doar de prezența invaziei limfatice, sugerând utilitatea tratamentului adjuvant la acest grup de pacienți. Riscul relativ de recidivă locală, metastazare și deces a fost cu atât mai mare cu cât stadiul tumoral a fost mai avansat. La pacienții la care s-a practicat amputația de rect riscul de deces a fost mai mare decât la cei care au beneficiat de rezecție anterioară de rect.

Bibliografie

1. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum - an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. Dis Colon Rectum. 1997;40(7):747-51.
2. Köckerling F, Reymond MA, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W. Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. J Clin Oncol. 1998;16(1):324-9.
3. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. Ann Oncol. 2003;14 Suppl 5:v61-118.
4. Vîlcea ID, Vasile I, Tomescu P, Paşalega M, Mesina C, Calota F, et al. Loco-regional advanced colorectal cancer: diagnostic and therapeutic features. Chirurgia (Bucur). 2008; 103(2):189-94.
5. Iancu C, Osian G, Mocan L, Mocan T, Zaharie F, Todea-Iancu D, et al. Management of colorectal resections for treatment of neoplastic intestinal occlusions. Experience of surgery clinic No III, Cluj-Napoca. Chirurgia (Bucur). 2008;103(1):45-51.
6. Vîlcea ID, Vasile I, Paşalega M, Calotă F, Mesină C, Scurtu S, Mirea C. Rectal cancer-diagnostic and therapeutic difficulties. Chirurgia (Bucur). 2006;101(1):25-30.
7. Popescu I, Ionescu M, Alexandrescu S, Ciurea S, Hrehoreț D, Sârbu-Boeți P, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. Chirurgia (Bucur). 2006;101(1):13-24.
8. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou SM, Romanidis K, Tourlis T, Kouklakis G, Manolas KJ. Colorectal carcinoma: correlation between age, gender and subsite distribution. Chirurgia (Bucur). 2008;103(6):659-63.
9. Tentes AA, Korakianitis OS, Veliovic D, Sgouridou E, Karagiozoglou C, Moustakas K. The impact of total mesorectal excision in middle and low rectal carcinomas. J BUON. 2010; 15(1):56-60.
10. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, et al. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. Dis Colon Rectum. 1997;40(1):3-10.
11. Di Betta E, D'Hoore A, Filez L, Penninckx F. Sphincter saving rectum resection is the standard procedure for low rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2003;18(6):463-9. Epub 2003 Feb 20.
12. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. Ann Surg. 2004;240(2):260-8.
13. Hida J, Yoshifuji T, Tokoro T, Inoue K, Matsuzaki T, Okuno K et al. Long-term functional outcome of low anterior resection with colonic j-pouch reconstruction for rectal cancer in the elderly. Dis Colon Rectum. 2004;47(9):1448-54.
14. Popescu I, Alexandrescu S. Hepatic metastasis of colorectal cancer - current therapeutic possibilities. Chirurgia (Bucur). 2010;105(2):155-69.
15. Chapuis PH, Pheils MT, Newland RC, Smyth E, Dent O, Bokey EL, et al. Carcinoma of rectum: results following surgical resection 1971 - 1979. Aust N Z J Surg. 1982;52(1):16-23.
16. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O; Norwegian Rectal Cancer Group. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. Dis Colon Rectum. 2004; 47(1):48-58. Epub 2004 Jan 14.
17. Ballian N, Yamane B, Leverson G, Harms B, Heise CP, Foley EF et al. Body mass index does not affect postoperative morbidity and oncologic outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma.Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1606-13.
18. Weiss J, Moghanaki D, Plastaras JP, Haller DG. Improved patient and regimen selection in locally advanced rectal cancer: who, how, and what next? Clin Colorectal Cancer. 2009;8(4):194-9.
19. Freedman LS, Smith AN, Macaskill P. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. Lancet 1984; 2(8405):733-736.
20. Bosset JF, Arbez-Gindre F, Pelissier E, Mantion G, Camelot G, Gillet M, et al. Anatomo-pathological factors in the prognosis of rectal cancers. A mono- and multifactorial study. Gastroenterol Clin Biol. 1986 Nov;10(11):728-35. [Article in French]
21. van Gijn W, Krijnen P, Lemmens VE, den Dulk M, Putter H, van de Velde CJ. Quality assurance in rectal cancer treatment in the Netherlands: a catch up compared to colon cancer treatment. Eur J Surg Oncol. 2010;36(4):340-4. Epub 2009 Nov 26.
22. Copăescu C. Laparoscopic total mesorectal excision. Chirurgia (Bucur). 2008;103(1):87-94.
23. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet. 2000;356(9224):93-6.
24. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001;345(9):638-46.
25. Broll R, Schauer V, Schimmelpenning H, Strik M, Woltmann A, Best R et al. Prognostic relevance of occult tumor cells in lymph nodes of colorectal carcinomas: an immunohistochemical study. Dis Colon Rectum 1997;40(12):1465-71.
26. Isaka N, Nozue M, Doy M, Fukao K. Prognostic significance of perirectal lymph node micrometastases in Dukes' B rectal carcinoma: an immunohistochemical study by CAM5.2. Clin Cancer Res. 1999;5(8):2065-68.
27. Hoda SA, Hoda RS, Merlin S, Shamonki J, Rivera M. Issues relating to lymphovascular invasion in breast carcinoma. Adv Anat Pathol. 2006;13(6):308-15.
28. Gunther K, Dworak O, Remke S, Pflüger R, Merkel S, Hohenberger W, et al. Prediction of distant metastases after curative surgery for rectal cancer. J Surg Res. 2002;103(1):68-78.
29. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W et al. Long-term oncologic outcome following pre-

operative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. Ann Surg. 2005; 241(5):829-36; discussion 836-8.
30. Stewart D, Yan Y, Mutch M, Kodner I, Hunt S, Lowney J et al. Predictors of disease-free survival in rectal cancer patients undergoing curative proctectomy. Colorectal Dis 2008; 10: 879-886.
31. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer 2000; 88(7):1739-1757.
32. 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.
33. Ueno H, Hase K, Mochizuchi H. Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. Br J Surg. 2001;88(7):994-1000.
34. Ceyhan GO, Liebl F, Maak M, Schuster T, Becker K, Langer R et al. The severity of neural invasion is a crucial prognostic factor in rectal cancer independent of neoadjuvant radiochemotherapy. Ann Surg. 2010;252(5):797-804.
35. Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D. Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum. Dis Colon Rectum. 1985;28(6):413-6.
36. Enker WE, Pilipshen SJ, Heilweil ML, Stearns MW Jr, Janov AJ, Hertz RE, et al. En bloc pelvic lympha-denectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. Ann Surg. 1986;203(4):426-33.
37. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. Eur J Surg Oncol. 2010;36(5): 470-6.
38. Popa F, Bratucu M, Radu P. Present and future tense in operable rectal cancer. Chirurgia (Bucur). 2011;106(1):11-6.
39. Arbman G, Nilsson E, Halbook O, Sjödahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg. 1996;83(3):375-9.
40. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg. 1998;227(6):800-11.
41. Berger A, Tiret E, Cunningham C, Dehni N, Parc R. Rectal excision and colonic pouch. Rectal excision and colonic pouch-anal anastomosis for rectal cancer: oncologic results at five years. Dis Colon Rectum. 1999;42(10):1265-71.
42. Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K et al. Outomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection. Dis Colon Rectum. 2009;52(4):567-76.
43. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2009;10(11):1053-62.
44. Nash GM, Weiss A, Dasgupta R, Gonen M, Guillem JG, Wong WD. Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection. Dis Colon Rectum. 2010;53(10):1365-73.
45. Holm T, Rutqvist L-E, Johansson H, Cedermark B. Abdominoperineal resection and anterior resection in the treatment of rectal cancer: results in relation to adjuvant preoperative radiotherapy. Br J Surg. 1995;82(9):1213-6.
46. *** Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997;336(14):980-7. Erratum in N Engl J Med. 1997; 336(21):1539.
47. Seicean R, Seicean A, Burtin P, Arnaud JP, Rousselet MC, Cellier P, Dubois P, Boyer J. Prognostic value of endorectal ultrasonography in rectal cancer: results of a multifactorial analysis. Rom J Gastroenterol. 2003;12(1):31-5.
48. Seicean R, Funariu G, Seicean A. Molecular prognostic factors in rectal cancer. Rom J Gastroenterol. 2004;13(3):223-31.