

FACTORI DE PROGNOSTIC HISTOPATOLOGICI ÎN CANCERUL COLORECTAL

IOAN CĂTĂLIN VLAD^{1,2}, PATRICIU ACHIMAȘ-CADARIU^{1,2},
ALEXANDRU IRIMIE^{1,2}, MIRCEA CAZACU^{1,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Institutul Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca

³Clinica Chirurgie IV Cluj-Napoca

Rezumat

Deși progrese considerabile au fost făcute în diagnosticarea precoce a cancerului colorectal, nu s-a înregistrat un progres comparabil în acuratețea estimării prognosticului pacientului. Prezicerea prognosticului este vitală pentru alegerea unui plan terapeutic optim și, în special, pentru identificarea pacienților cu risc crescut care ar avea indicație de terapie adjuvantă. Factorii de prognostic cu cea mai mare pondere în cancerul colorectal sunt în continuare factorii histopatologici. Dintre aceștia, în primul rând stadiul tumoral, dar și gradul de diferențiere și tipul histologic sunt factori bine cunoscuți în prezent. Cercetările recente în acest domeniu au dus la definirea și înțelegerea unor factori suplimentari considerați a avea o valoare prognostică independentă de stadiul tumoral, cum ar fi invazia perineurală, “budding-ul” tumoral, depozitele tumorale extramurale sau infiltratul limfocitar intratumoral. În articolul de față, valoarea predictivă a acestor elemente, precum și modul de interpretare, sunt analizate în detaliu.

Cuvinte cheie: cancer colorectal, prognostic, factori histopatologici, margini de rezecție.

HISTOPATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN COLO- RECTAL CANCER

Abstract

Although considerable progress has been made in the early diagnosis of cancer, there has not been a comparable advance in the accuracy of predicting the patient's prognosis. Prediction of prognosis in colorectal cancer is vital for the choice of an optimal therapeutic plan and, in particular, for identifying patients at high risk who have indication of adjuvant therapy. The prognostic factors with most influence on colorectal cancer are the histopathological ones. First among them is the tumoral stage, but also the degree of differentiation and histological type and subtype, all well known factors. Recent research in this area has led to the definition and understanding of additional factors considered to have stage-independent prognostic value, such as perineural invasion, tumor budding, extramural cancer deposits or intratumoral lymphocytic infiltration. In this article, the predictive value of these elements, as well as guidelines for their interpretation, are reviewed in detail.

Keywords: colorectal cancer, prognosis, histopathological factors, resection margins.

INTRODUCERE

Cancerul colorectal (CCR) recunoaște o incidență crescută în întreaga lume, fiind a doua cauză de deces prin cancer în țările occidentale. CCR este, fără îndoială, o "boală chirurgicală", în circa 84-92% din cazuri rezecția chirurgicală reprezentând tratamentul primar de elecție, practicat de obicei cu intenție curativă [1]. **Oportunitatea unei terapii adjuvante individualizate și urmările pentru pacient se bazează pe evaluarea factorilor de prognostic**, dintre care cea mai mare pondere o au cei histopatologici. Importanța și influența factorilor, cum ar fi stadiul tumoral (TNM), tipul/subtipul histologic, gradul de diferențiere și interesarea ganglionilor limfatici, sunt bine cunoscute în literatura de specialitate. Progresele făcute în acest domeniu în ultimii ani au dus la **înțelegerea unor factori noi care s-au dovedit a avea o valoare prognostică independentă de stadiul tumoral**, precum invazia perineurală, "budding-ul" tumoral sau infiltratul limfocitar intratumoral. De asemenea, semnificația prognostică a marginilor de rezecție, în special a celei circumferențiale, a fost îmbunătățită în ultimele două decenii. Acest articol își propune o trecere în revistă a celor mai recent factori histopatologici de prognostic ai CCR.

MARGINILE DE REZECȚIE

Obținerea unor margini de rezecție chirurgicală libere de boală este unul dintre cei mai importanți factori de prognostic în CCR. Statusul marginilor nu numai că prezice riscul de recidivă locală, dar, de asemenea, ghidează planul terapeutic postoperator. Înțelegerea modului în care CCR infiltrază peretele intestinal, atât în grosimea peretelui intestinal cât și în afara acestuia, precum și tehnicile chirurgicale aplicate sunt importante pentru evaluarea cât mai corectă a marginilor de rezecție.

În prezent, o marjă de 2 cm de țesut normal peritumoral este acceptată ca adecvată pentru a preveni recurența locală, iar pentru cazuri aflate în stadiul T1 sau T2, s-a dovedit suficientă o marjă distală de 1 cm [2].

În timp ce marginea distală de rezecție pare mai puțin importantă în cancerul rectal decât în alte tipuri de cancere gastro-intestinale, marginea circumferențială (în profunzime) s-a dovedit a fi extrem de importantă pentru predicția recidivei locale și a supraviețuirii. Datorită formei anatomice conice a rectului inferior și a țesuturilor moi ce-l înconjoară, este dificil, dacă nu uneori imposibil, de a obține o marjă circumferențială de țesut peritumoral de 2 cm grosime, în special posterior, lângă rafeul sacrococcigian. Analizele multivariate au evidențiat că implicarea tumorală a marginii circumferențiale poate fi factorul cel mai important în prezicerea recidivei locale în cancerul rectal [3,4]. Mai mult decât atât, implicarea marginii circumferențiale s-a dovedit a fi, de asemenea, un factor de prognostic pentru recidiva tumorală la distanță și pentru supraviețuirea globală.

Conform ultimelor studii, marginile circumferen-

țiale ar trebui considerate pozitive atunci când distanța dintre cea mai profundă zonă a tumorii și marginea de rezecție ("clearance-ul chirurgical", în jurul tumorii), măsoară între 0 și 1 mm la examenul microscopic. În acest interval, atât recidiva locală, cât și ratele de supraviețuire sunt semnificativ afectate în mod negativ, în comparație cu un clearance mai mare de 1 mm. Într-un studiu efectuat în S.U.A., condus de North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), rata de recurență locală a fost de 25% pentru un clearance de 0-1 mm și de 3% în cazul în care clearance-ul a fost mai mare de 1 cm [1,3]. Relevanța clinică imperativă a implicării tumorale a marginii circumferențiale sau a proximității țesutului tumoral față de aceasta face mandatară evaluarea patologică atentă și raportarea stării microscopice a marginii circumferențiale pentru toate piesele de rezecție de carcinom rectal.

Tratamentul cancerului rectal s-a schimbat de-a lungul anilor, prin introducerea de noi tehnici chirurgicale (excizia totală a mezorectului, chirurgia laparoscopică) și terapii neo-adjuvante (radioterapia de scurtă și lungă durată, combinația cu diferite tipuri de chimioterapie). Unele dintre aceste modificări au determinat o scădere a incidenței margilor circumferențiale pozitive de până la 10% [1].

Pentru segmentele de colon, care sunt complet acoperite de seroasă peritoneală (colon sigmoid și transvers), marginea de rezecție mezenterică poate fi considerată o margine circumferențială, deoarece tumora se poate extinde la acest nivel, cu (pT4) sau fără (pT3) o penetrare a seroasei de suprafață. Aceasta ar trebui să fie examinată atunci când punctul cel mai profund de penetrare al tumorii se află pe marginea mezenterică a colonului, mai ales atunci când mezenterul este tăiat aproape de perețele intestinal. Pentru tumorile limitate la fața antimezenterică a colonului, marginea de rezecție mezenterică nu este relevantă.

Din cauza asocierii sale cu recurența locală, interesarea marginii circumferențiale sau a marginii mezenterice are implicații pentru oportunitatea unui tratament adjuvant. Indiferent dacă tumora primară este clasificată ca pT3 (fără penetrarea seroasei) sau pT4 (cu penetrarea seroasei), rezecția este considerată completă numai în cazul în care toate marginile de rezecție chirurgicale sunt negative, inclusiv cele în profunzime. În caz contrar terapia adjuvantă este oportună, indiferent de stadiul tumoral T.

CONFIGURAȚIA MARGINII DE INVAZIE TUMORALĂ

Configurația marginii de progresie tumorală s-a dovedit a avea semnificație prognostică în CCR, independent de stadiu și poate fi un predictor pentru metastazele hepatice [1,5]. Concret, un model de creștere neregulat infiltrativ, spre deosebire de o margine netedă care „împinge” țesutul adiacent, se asociază cu un

prognostic negativ, dovedit de mai multe studii prin analiza multivariată. Pentru a elimina variabilitatea inter-observațională în raportările patologice, s-a stabilit un set de criterii diagnostice pentru configurația marginală tumorală de tip infiltrativ, cele mai utilizate în prezent și care sunt prezentate în tabelul I.

Tabel I. Criterii de diagnostic pentru configurația marginală tumorală de tip infiltrativ.

Examinarea cu ochiul liber a marginii tumorale pe o lamă de microscop:
Incapacitatea de a defini limitele frontului invaziv al tumorii și/sau
Incapacitatea de a delimita țesutul sănătos de cel malign
Examinarea microscopică a marginii tumorale:
Invazia transfixiantă a muscularei proprii
Invazia țesutului adipos mezenteric de către glande mici, grupuri neregulate sau cordoane de celule tumorale și/sau
Prezența invaziei perineurale

DEPOZITELE TUMORALE EXTRAMURALE

Depozitele tumorale extramurale sunt noduli tumoralii discreți, depuși în țesutul grăos pericolic și perirectal. Prezența lor are semnificația unor celulele canceroase agresive care au reușit să se răspândească discontinuu, probabil prin intermediul canalelor limfatice sau venoase [6], implicând, de asemenea, un prognostic mai rău, indiferent de clasificarea lor [7]. Ele au generat un mare interes și multiple controverse în ultimii 20 de ani. În ediția a 6-a a clasificării TNM, orice depozit celular malign extratumoral cu contur regulat, indiferent de dimensiuni, este clasat în categoria N, ca și nodul limfatic pozitiv. Totuși, încă nu există nici un consens general cu privire la modul de clasificare a acestui grup heterogen histologic, ceea ce face interpretarea rezultatelor publicate destul de dificilă.

Raportarea prevalenței depozitelor extramurale identificate în țesutul grăos pericolic, prezintă o mare variabilitate, de la 5% la 65% [7]. S-a propus recent [8,9] ca semnificația prognostică a acestor leziuni heterogene să fie mai bine definită prin cumularea lor și, de asemenea, este necesar un efort pentru a le clasifica. O propunere este de a folosi o combinație de caracteristici patologice diferite, inclusiv forma, aspectul morfologic, prezența de țesut limfatic neorganizat din structura unor ganglioni limfatici reziduali și de resturile unor structuri anatomice preexistente (vase limfatice, vene, nervi) pentru a le clasifica în trei tipuri: depozite tumorale legate de un spațiu vascular, depozite tumorale fără asociere evidentă cu vene și nervi și depozite tumorale strâns asociate cu invazia venoasă și perineurală extramurală. Acestea din urmă se asociază cu un prognostic mai slab. Cercetări suplimentare și un acord cu privire la aceste clasificări sunt necesare în continuare.

INVAZIA VASCULARĂ VENOASĂ ȘI LIMFATICĂ

Multiple studii au demonstrat, prin analiza multi-

variată, că invazia vasculară are un impact negativ asupra supraviețuirii, crescând riscul de invazie a ganglionilor limfatici și a metastazelor la distanță [10,11] și că aceasta reprezintă o indicație de chimioterapie adjuvantă, independentă de stadiul tumoral. Invazia venoasă extramurală are o semnificație prognostică mai mare decât cea intramurală, la fel ca și invazia unor vase de calibru mai mare (cu pereți groși), față de cele cu diametru mai mic (cu pereți subțiri) [12]. O invazie vasculară minimă este suficientă pentru diseminarea de metastaze la distanță [13], fapt ce subliniază importanța căutării, cu atenție, a acestei caracteristici la examinarea histopatologică.

Frecvența invaziei vasculare, raportată în literatura de specialitate, variază larg între 10%-90% [13]. Aceste diferențe se datorează colorațiilor diferite utilizate și dacă blocurile tisulare obținute sunt analizate în totalitate sau selectiv. Eficacitatea maximă în evidențierea invaziei vasculare se obține utilizând colorații pentru elastină, cu analizarea tuturor blocurilor tumorale. În prezent, se recomandă examinarea histopatologică a minim 3-5 blocuri și diagnosticarea invaziei vasculare prin identificarea de celule tumorale într-un spațiu delimitat de celule endoteliale sau înconjurate de lamina elastică [14]. Pentru că acest proces nu este întotdeauna evident, au fost descriși o serie de indici morfologici pe lamele colorate cu hematoxilina-eozină (HE), pentru a facilita diagnosticarea invaziei vasculare, cum ar fi asocierea strânsă cu un vas sau „protruzia tumorală”.

Incidența invaziei limfo-vasculare crește cu stadiul tumorii și gradul de diferențiere. Invazia vasculară extramurală se asociază cu un prognostic semnificativ mai sărac și este recunoscută ca fiind un factor de prognostic independent [10,11,12].

INVAZIA PERINEURALĂ

Invazia perineurală (IPN) este un aspect din ce în ce mai relevant, însă **sub-raportat în biologia tumorală**, inclusiv a CCR. Studiile realizate până în prezent au evidențiat prin analiza multivariată că invazia perineurală este un factor de prognostic negativ independent în CCR și se corelează cu o formă agresivă de boală, cu o rată crescută de recurență loco-regională, cu o supraviețuire redusă și metastaze la distanță. Datele actuale sugerează că pacienții IPN pozitivi au o rată de supraviețuire la 5 ani de până la 4 ori mai scăzută decât cei IPN negativi [10,15].

Cancerle rectale au arătat o incidență mai mare a IPN decât cele localizate la nivelul colonului. Această constatare nu este cu totul surprinzătoare, având în vedere prezența de plexuri nervoase vegetative bogate care înconjoară rectul pelvin. IPN poate fi o explicație a faptului că, pentru același stadiu de boală, pacienții cu neoplasm rectal au un prognostic mai rău decât cei cu neoplasm colonic. De asemenea, IPN pare să fie mai frecventă la nivelul segmentelor colonice fixe (ascendent și descendent), sugerând faptul că proximitatea fizică a acestor tumori față

de inervația autonomă retroperitoneală bogată poate crește probabilitatea acestui fenomen [15].

De interes particular este situația pacienților fără invazie ganglionară, dar IPN pozitivi. Deși pacienții fără invazie ganglionară nu sunt, în mod sistematic, candidați pentru terapie adjuvantă, se cunoaște că un subgrup dintre aceștia vor deceda datorită recurențelor agresive și/sau a metastazelor dezvoltate ulterior. Într-un studiu recent pe 269 de pacienți, s-a ajuns la concluzia că pacienții fără invazie ganglionară, dar IPN pozitivi, au avut un prognostic mai sever decât pacienții cu invazie ganglionară, dar IPN negativi [15]. De asemenea, pacienții ganglion-negativi, dar IPN pozitivi, care au beneficiat de terapie adjuvantă, au avut un prognostic asemănător celor IPN negativi.

Importanța invaziei perineurale trebuie luată sistematic în considerare în managementul CCR și vor fi necesare studii suplimentare pentru înțelegerea bazei moleculare a acestui proces, în vederea dezvoltării unor strategii terapeutice țintite spre acest fenotip tumoral agresiv.

NECROZA TUMORALĂ

Este general acceptat faptul că necroza tumorală, o caracteristică comună a tumorilor solide, este o consecință a ischemiei cronice ca urmare a creșterii tumorale rapide. În consecință, gradul de extensie al zonelor de necroză reflectă nivelul de hipoxie intratumorală [3]. Creșterea hipoxiei celulare tumorale se corelează cu creșterea potențialului metastatic și cu un prognostic mai prost al tumorilor solide, precum și cu rezistența la chimioterapie și radioterapie. Necroza tumorală a fost raportată deja ca un indicator de prognostic nefavorabil în cancerul pulmonar, cancerul de sân, cancerul renal, cancere ale tractului urinar precum și în tumori mezenchimale, cum ar fi tumori stromale gastro-intestinale [4] și sarcomul Ewing.

Polheimer MJ și colaboratorii, într-un studiu realizat recent pe un lot de 381 de pacienți, au evaluat influența necrozei tumorale asupra prognosticului în CCR și relația cu proteinele cunoscute a fi implicate în moartea celulelor tumorale, cum ar fi p53 și bcl-2. Aceștia au concluzionat că necroza tumorală s-a dovedit a fi un factor de prognostic nefavorabil independent pentru intervalul liber de boală și pentru supraviețuirea globală în CCR [16]. Prezența sa este ușor de evaluat pe secțiunile colorate cu HE și, prin urmare, ar trebui raportată în mod curent. De asemenea, nu s-a găsit nici o corelație între necroza tumorală și expresia proteinelor p53, bcl-2 și a proteinelor „miss match” de reparare a ADN-ului [3]. Studii prospective viitoare sunt justificate pentru a evalua valoarea necrozei tumorale ca un criteriu de selecție al pacienților pentru tratament adjuvant.

BUDDING-UL TUMORAL

Budding-ul tumoral (budd = mugure) este definit ca prezența unei singure celule tumorale sau ca o grupare care conține mai puțin de 5 celule, identificate în stroma regiunii de invazie tumorală activă [17]. Disociația celulelor

tumorale de masa tumorală principală poate reprezenta un prim pas în procesul de metastazare regională și la distanță. „Mugurii” tumorali prezintă protruzii citoplasmice asemănătoare celulelor pseudopode, care pot fi identificate prin colorații imunohistochimice pentru pan-citokeratine. Această proprietate morfologică poate fi asociată cu motilitatea celulară și cu o capacitate de invazie crescută, subliniind capacitatea tumorii de metastazare și caracterul agresiv al acesteia [8].

Budding-ul tumoral nu este acceptat deocamdată ca un parametru patologic examinat de rutină în CCR. Deși acesta s-a dovedit a fi un factor de prognostic independent în mai multe studii, importanța sa este controversată, existând și studii care infirmă caracterul său prognostic independent. În mod constant, a fost demonstrată o asociere semnificativă între prezența budding-ului tumoral și a invaziei ganglionare, cu o agresivitate tumorală crescută și un stadiu TNM mai avansat.

Zlobec și Lugli [18] au emis ipoteza că progresia tumorală și prognosticul CCR depind de echilibrul dintre factorii pro-tumorali, cum ar fi budding-ul, și factorii anti-tumorali, cum ar fi infiltrarea cu limfocite T. Dovezile par să sugereze că prezența budding-ului tumoral sau al unui model de creștere marginal infiltrativ este invers corelat cu prezența unui răspuns imun față de tumora invazivă [14].

În prezent, înțelegerea biologiei celulare a procesului de budding este relativ la început, având în vedere diversitatea patologiei moleculare care stă la baza carcinomului colorectal. În plus, pentru ca această variabilă să poată fi încorporată în practica de rutină a patologiei chirurgicale, metodele de evaluare a budding-ului tumoral trebuie bine definite și utilizate în mod uniform, pentru a minimaliza variabilitatea interobservațională.

RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI

Prezența unui număr mare de limfocite infiltrative tumorale (LIT) la nivelul frontului de progresie tumorală, a fost asociată, în general, cu un prognostic bun pentru pacienții cu CCR. Pacienții cu niveluri ridicate de CD3+, CD8+, CD25+, CD45RO+ sau CD95L (CD154)+ LIT par să aibă o evoluție clinică mai bună [19], decât cei cu niveluri scăzute, în special în stadiile precoce ale bolii. Importanța și relevanța localizării intratumorale, a imunofenotipului și a densității acestor infiltrate a fost recent demonstrată [20].

S-a constatat că prezența limfocitelor CD3+ în stroma tumorii reprezintă un predictor mai slab decât situația acestora în cuiburile de celule canceroase (cluster), în conformitate cu necesitatea de contact direct între țintă și celulele efectoare [21,22]. De asemenea, folosind limfocitele CD3+ ca și marker universal al limfocitelor T, densitatea infiltratului limfocitar T la nivelul frontului de progresie tumorală comparativ cu al infiltratului central, a fost sugerat recent ca având o semnificație prognostică mai puternică decât stadiul tumoral TNM.

Primul fenotip limfocitar dovedit a avea valoare prognostică în CCR a fost subtipul limfocitar citotoxic CD8+, descoperit de către Naito și colaboratorii. Rezultatele acestora au fost ulterior susținute și de alte studii. O densitate crescută a infiltratului limfocitar intratumoral cu celule CD8+ se acociază cu o invazie tumorală limitată, cu un stadiu tumoral mai mic și o supraviețuire mai bună.

Alt subtip limfocitar, demonstrat a avea valoare prognostică în CCR, este subtipul CD45RO+. Acesta înglobează limfocitele CD4+ și CD8+ expuse la antigen. Oberg și colaboratorii au raportat că prezența densă a acestor celule în ganglionii limfatici invadați tumoral se corelează cu un prognostic mai bun. Pages și colaboratorii au demonstrat ulterior că o densitate crescută a celulelor CD45RO+ în infiltratul limfocitar tumoral se asociază cu invazie tumorală limitată, cu un stadiu tumoral incipient și o supraviețuire mai bună. Aceste date subliniază faptul că răspunsul imun al gazdei joacă un rol important în evoluția CCR [21].

Atenția este îndreptată, în prezent, spre limfocitele T reglatoare (Treg), fenotipate ca CD4+CD25+, care sunt considerate a fi capabile de a modula răspunsul imun antitumoral. Acestea se caracterizează prin expresia factorului de transcripție nucleară "forkhead box P3" (FoxP3). Treg pot supresa activitatea limfocitelor T citotoxice, fie prin contact celular direct, fie prin secreția de citokine, în special factorul de creștere transformator β . Atât raportul limfocite CD3 + / Foxp3 + cât și CD8 + / Foxp3 + sunt markeri predictivi pentru intervalul liber de boală și pentru supraviețuirea globală la pacienții cu CCR, fapt care sprijină rolul inhibitor al Treg asupra celulelor T citotoxice care au rol protector [20].

În mod surprinzător și controversat, prezența unei mari densități de Treg Foxp3 + intratumorale în CCR, a fost asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii în stadiul II și III de boală [8] și, de asemenea, la pacienții cu recidivă care au urmat chimioterapie sau imunochimioterapie. Deși acest rezultat este neașteptat și contraintuitiv, s-a sugerat că ridicarea nivelului Treg în țesutul tumoral poate reprezenta un răspuns de feedback la un răspuns imun preexistent la celulele canceroase. Frey și colaboratorii [22] au constatat că o densitate mare de Treg Foxp3 + intratumorale a fost asociată cu un stadiu tumoral precoce și este un factor predictiv pozitiv independent, asociindu-se cu o supraviețuire mai bună.

ANGIOGENEZA TUMORALĂ

Un studiu meta-analitic al literaturii, cu privire la rolul prognostic al angiogenezei în CCR, a stabilit clar relația inversă dintre aceasta și supraviețuire, confirmând faptul că asemănător cancerului mamar, CCR este un cancer dependent de angiogeneză [23]. Există motive fiziopatologice evidente pentru o astfel de relație, deoarece angiogeneza este un fenomen care apare foarte devreme în carcinogeneza CCR și este, de asemenea, esențială în

procesul de metastazare.

Cuantificarea angiogenezei intratumorale se face prin evaluarea densității microvasculare (VD - vascular density), folosind colorații imunohistochimice pentru CD31 sau CD34 și rar CD105 și prin evaluarea expresiei factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF - vascular endothelial growth factor), prin colorații imunohistochimice cu anticorpi specifici sau PCR. Atât densitatea microvasculară crescută, cât și expresia factorului de creștere al endoteliului vascular s-au dovedit a fi factori de prognostic negativ independenți de stadiu tumoral, corelându-se cu o supraviețuire globală mai scăzută, dar mai ales cu un interval liber de boală mai scurt [1,8].

Agenții anti-VEGF au îmbunătățit prognosticul la pacienții cu cancer colorectal metastatic, atunci când aceștia au fost adăugați tratamentului chimioterapeutic standard. Este de așteptat că, în plus față de chimioterapia adjuvantă și radioterapie, blocanții efectului stimulator al VEGF asupra celulelor endoteliale să se dovedească a aduce un beneficiu pentru pacient.

CONCLUZII

Caracteristicile patologice ale piesei de rezecție chirurgicală constituie predictorii cei mai puternici ai rezultatului postoperator în cancerul colorectal. Acestea includ, pe lângă stadiul tumoral și o serie de factori de prognostic independenți de stadiu, cum ar fi invazia vasculară, invazia perineurală, budding-ul tumoral sau infiltratul limfocitar intratumoral. Revizuirea factorilor de prognostic histopatologici ai CCR, realizată în acest articol, nu este deloc exhaustivă, dar clarifică domeniile cele mai recent adăugate, în care patologul contribuie la stratificarea prognosticului pacienților cu CCR și la managementul terapeutic al acestora. Studii suplimentare sunt necesare pentru a optimiza datele prognostice în CCR, date ce vor sta la baza unor noi strategii terapeutice individualizate în funcție de pacient.

Acknowledgements

Acest material face parte parțial din referatul 1 din cadrul tezei de doctorat "Factori de evoluție și prognostic în cancerul colorectal" (îndrumător Prof. Dr. Mircea Cazacu).

Bibliografie

1. Compton CC. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features. *Modern Pathology*. 2003; 16(4):376-388.
2. Quirke P. Limitations of existing systems of staging for rectal cancer: the forgotten margin. In: Rajagopalan NT, editor. *Rectal cancer research*. New York: Springer-Verlag; 2001; 63-81.
3. Chan K, Boey J, Wong S. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology*, 1985; 9:1319-1927.
4. Quirke P, Scott N. The pathologist's role in the assessment

- of local recurrence in rectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 1992; 3:1-17.
5. Puppa G, Sonzogni A, Colombari R, Pelosi G. TNM staging system of colorectal carcinoma, a critical appraisal of challenging issues. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134:837-852.
6. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer, optimal categorization for prognostic staging. *Am. J. Clin. Pathol*, 2007; 127:287-294.
7. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon: A critical review. *Histopathology*, 2007; 51:141-149.
8. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers*, 2011; 3:2767-2810.
9. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. **Pathological** assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: Relevance to prognosis and tumor staging. *Mod. Pathol*, 2007; 20:843-855.
10. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: A prospective evaluation of 622 patients. *Ann. Surg.* 2004; 240:260-268.
11. Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, et al. Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br. J. Cancer*, 1992; 65:102-107.
12. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br. J. Surg.* 1980; 67:439-442.
13. Sternberg A, Amar M, Alfici R, Groisman G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *J. Clin. Pathol*, 2002; 55:17-21.
14. Shinto E, Jass JR, Tsuda H, et al. **Differential prognostic** significance of morphologic invasive markers in colorectal cancer: Tumor budding and cytoplasmic podia. *Dis. Colon Rectum*, 2006; 49:1422-1430.
15. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. **Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer.** *J Clin Oncol*, 2009; 27(31):5131-5137.
16. Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Harbaum L, Schlemmer A, Rehak P. Tumor necrosis is a new promising prognostic factor in colorectal cancer. *Hum Pathol*, 2010; 41(12):1749-1757.
17. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*, 1993; 36:627-635.
18. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J. Clin. Pathol*, 2008; 61:561-569.
19. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P, Lardon F, Vermorken JB. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: One step closer to targeted therapy. *Oncologist*, 2010; 15:699-731.
20. Kulendran M, Stebbing JF, Marks CG, Rockall TA. Predictive and Prognostic Factors in Colorectal Cancer: A Personalized Approach. *Cancers*, 2011; 3:1622-1638.
21. Pages F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Sautes-Fridman C, Fridman WH. **Immune infiltration in human tumors:** A prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*, 2010; 29:1093-1102.
22. Frey DM, Drieser RA, Viehl CT, et al. **High frequency of tumor-infiltrating FOXP3(+) regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients.** *Int. J. Cancer*, 2010; 126:2635-2643.
23. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. **Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer.** Meta-analysis of the literature. *Br. J. Cancer*, 2006; 94:1823-1832.