

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

Optimizarea tratamentului în cancerul de colon

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

DOCTORAND: HOSU MIANA GABRIELA (POP)
CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: PROF. DR. IANCU CORNEL



2019

CUPRINS

| | |
|--|----------|
| Introducere..... | 3 |
| 1. Studiul 1. Factori de risc în apariția fistulei de anastomoză după chirurgia cancerului de colon. | |
| 1.1 Material și metodă..... | 3 |
| 1.2 Rezultate..... | 4 |
| 1.3 Concluzii..... | 5 |
| 2. Studiul 2. Factori de risc ai mortalității la 30-zile după chirurgia cancerului de colon. | |
| 2.1 Material și metodă..... | 5 |
| 2.2 Rezultate..... | 6 |
| 2.3 Concluzii..... | 7 |
| 3. Studiul 3. Factori predictivi ai mortalității la 1-an după chirurgia radicală a cancerului de colon. | |
| 3.1 Material și metodă..... | 7 |
| 3.2 Rezultate..... | 7 |
| 3.3 Concluzii..... | 8 |
| 4. Studiul 4. Expresia EpCAM (epithelial intracellular adhesion molecule) în cancerul de colon | |
| 4.1 Material și metodă..... | 8 |
| 4.2 Rezultate..... | 9 |
| 4.3 Concluzii..... | 10 |

Cuvinte cheie: cancer de colon; fistulă de anastomoză; mortalitate postoperatorie; EpCAM.

Introducere

Factorii de risc responsabili de apariția fistulei de anastomoză (FA) după tratamentul chirurgical al cancerului de colon sunt un subiect intens dezbătut în literatura de specialitate însă un număr redus de studii urmărește apariția complicației exclusiv în cancerul de colon. Astfel, această lucrare își propune să urmărească rata de apariție a FA după rezecțiile chirurgicale efectuate exclusiv pentru cancerul de colon și să analizează factorii care modifică rata de apariție a acesteia. În cancerul de colon, tratamentul standard se bazează pe rezecția chirurgicală a segmentului de colon afectat, intervenții ce pot fi grevate de complicații postoperatorii importante. Mortalitatea postoperatorie este cel mai frecvent raportată la 30-zile de la intervenția chirurgicală și, în ciuda progreselor înregistrate, rata acesteia continuă să fie ridicată reprezentând astfel un subiect intens studiat în literatura de specialitate. Existența unui efect prelungit al actului chirurgical în ceea ce privește mortalitatea postoperatorie a fost confirmată de studii care au pus în evidența rate crescute de deces și după această perioadă. Astfel, recunoașterea factorilor care influențează mortalitatea postoperatorie permite ajustarea sau îndepărtarea lor, reducerea ratei de deces postoperator și implicit îmbunătățirea supraviețuirii la distanță a pacienților operați pentru cancer de colon. Identificarea unor markeri molecular la nivel tumoral și utilizarea lor în evaluarea clinică a pacientului sau stabilirea prognosticului bolii neoplazice ar aduce beneficii considerabile în managementul pacientului cu cancer de colon.

1. Studiul 1. Factori de risc în apariția fistulei de anastomoză după chirurgia cancerului de colon.

1.1. Material și metodă

Acest studiu retrospectiv a fost realizat în Clinica Chirurgie III din cadrul Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor" din Cluj – Napoca, România în perioada ianuarie 2013 – decembrie 2015. Dintr-un număr de 990 cazuri înregistrate în baza de date a institutului, 631 pacienți operați pentru cancer de colon au fost incluși în studiu și supuși analizei statistice. Criteriile de includere au fost reprezentate de localizarea tumorii exclusiv la nivelul colonului și efectuarea anastomozei intestinale per primam. Din lucrarea de cercetare au fost excluși pacienții cu tumori rectale dar și cei cu tumori nerezecabile care au beneficiat de laparotomii exploratorii, derivații interne, rezecții chirurgicale cu formare de colostomii, rezecții anterioare de rect sau operații de restabilire a continuității tractului digestiv. Fistula de anastomoză (FA) a fost variabila urmărită și a fost definită ca extravazarea de lichid enteral în vecinătatea anastomozei sau ca prezența de lichid și/sau aer evidențiată imagistic prin ecografie, radiografie sau computer tomografie abdominală în vecinătatea anastomozei intestinale. În relație cu variabila de interes au fost studiați factori ce țin de pacient (vârstă, sex, comorbidități asociate, consumul de alcool și tutun), factori ce țin de procesul tumoral (localizarea tumorii, stadializarea TNM, gradul de diferențiere tumorală - G), factori ce țin

de intervenția chirurgicală (tip de intervenție chirurgicală, electivă vs. de urgență, clasică vs. laparoscopică, tip de anastomoză intestinală efectuat, manuală vs. mecanică, într-un singur strat sau în dublu-strat, realizarea ileostomiei de protecție, rezecțiile multiorgan) dar și date biologice preoperatorii (nivelul hemoglobinei, nivelul proteinelor serice totale, al creatininei și ureei serice, nivelul transaminazelor hepatice și cel al amilazelor pancreatice). În analiza statistică s-a utilizat versiunea 17.9.7 a software-ului MedCalc Statistics. Comparația între grupuri s-a realizat utilizând testul chi-pătrat în cazul variabilelor calitative, respectiv testul Mann-Whitney în cazul variabilelor continue. Pentru a calcula valoarea cut-off în analiza riscului de apariție a FA s-a utilizat aria de sub curba ROC (AUROC). Analiza multivariată s-a realizat cu ajutorul regresiei logistice multivariate, cu o valoarea $p < 0.05$ considerată semnificativă statistic.

1.2. Rezultate

Dintr-un număr de 631 pacienți incluși în lotul de studiu, 363 (57.5%) au fost de sex masculin iar 268 (42.5%) de sex feminin. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 20 și 95 ani (65.28 ± 10.47). Consumul de alcool a fost înregistrat la 104 (16.5%) pacienți în timp ce 28 (4.4%) dintre aceștia au recunoscut obiceiul de a fuma. Comorbiditățile asociate au fost întâlnite la un număr de 542 (85.9%) pacienți. Cele mai frecvente patologii întâlnite la pacienții din lotul de studiu au fost bolile cardiovasculare, 165 cazuri (30.4%), diabetul zaharat tip II, 91 cazuri (16.8%), litiaza biliară, 53 cazuri (9.8%), diverticuli colorectali, 28 cazuri (5.2%), polipoza colonică, 27 cazuri (4.98%), bolile ginecologice, 23 cazuri (4.2%), bolile renale, 22 cazuri (4.05%), bolile endocrine, 8 cazuri (1.5%) și afecțiunile hepatice, 7 cazuri (1.3%). Localizarea formațiunii tumorale a fost obiectivată cel mai frecvent la nivelul colonului sigmoid, 310 (49.12%) cazuri, urmată de localizarea la nivelul colonului ascendent, 236 (37.4%) cazuri; localizările la nivelul colonului descendent, 72 (11.4%) și transvers, 13 (2.06%) cazuri, au fost mai rar întâlnite. Cel mai frecvent s-au întâlnit pacienți diagnosticați cu cancer de colon stadiul III, 268 (42.5%) și II de boală, 238 (37.7%). Cancerul de colon stadiul I a fost întâlnit la 79 (12.5%) dintre pacienți în timp ce stadiul IV a fost diagnosticat în 46 (7.3%) cazuri. Cel mai frecvent au fost identificate tumori cu grad moderat de diferențiere - G2, 330 (60.9%) cazuri, în timp ce diferențierea tumorală ridicată - G1 sau cea redusă - G3 s-a întâlnit la 120 (22.2%), respectiv 92 (16.9%) dintre pacienți. În ceea ce privește intervențiile chirurgicale, 512 (81.1%) au fost realizate electiv iar în 119 (18.9%) cazuri intervenția chirurgicală s-a realizat de urgență. Intervențiile chirurgicale de rezecție colonică s-au realizat în manieră clasică la 591 (93.7%) dintre pacienți și laparoscopic în 40 (6.3%) cazuri, un număr de 579 (91.8%) pacienți beneficiind de anastomoze efectuate manual. La 36 (5.7%) dintre pacienți s-a decis efectuarea unei ileostomii de protecție iar în 85 (13.5%) din cazuri s-au efectuat rezecții multiorgan pentru leziuni colonice avansate loco-regional. Fistula de anastomoză (FA) a fost întâlnită la 24 (3.95%) dintre pacienții din lotul de studiu. Comorbiditățile pacienților, consumul de alcool sau de tutun nu influențează, conform rezultatelor obținute, riscul de apariție al FA ($p > 0.05$). Analiza univariată a factorilor ce țin de procesul tumoral în relație cu FA a pus în evidență faptul că localizarea tumorii ($p = 0.05$), stadiul tumoral ($p = 0.03$) și prezența metastazelor la

distanță ($p=0.02$) influențează riscul de apariție al FA, în timp ce invazia peretelui colonic – T ($p=0.8$), numărul ganglionilor limfatici afectați tumoral – N ($p=0.43$) sau gradul de diferențiere tumorală – G ($p=0.2$) nu modifică rata de apariție a acesteia. Factorii ce țin de intervenția chirurgicală, respectiv tipul de intervenție chirurgicală (electiv vs. de urgență), tipul de abord chirurgical (clasic vs. laparoscopic), tipul de anastomoză efectuat (manual vs. mecanic), tipul de sutură (un singur strat vs. dublu-strat), ileostomia de protecție sau rezezecțiile multiorgan nu modifică, conform rezultatelor obținute în analiza univariată, riscul de apariție al FA ($p>0.05$). Dintre datele paraclinice analizate în raport cu apariția complicației anastomotice, valoarea serică a creatininei ($p=0.05$) și cea a ureei ($p=0.01$) au obținut semnificație statistică în urma analizei univariate. Variabilele care au obținut semnificație statistică în analiza univariată au fost ulterior introduse într-o regresie logistică multivariată; în urma acesteia, localizarea tumorii la nivelul colonului stâng (incluzând colonul descendent și cel sigmoid) ($p=0.04$), cancer de colon stadiul IV ($p=0.02$) și valoarea creatininei $>1.4\text{mg/dl}$ sunt factori de risc independenți în apariția FA după rezezecțiile chirurgicale efectuate pentru cancer de colon.

1.3. Concluzii

1. Localizarea cancerului la nivelul colonului descendent sau sigmoid reprezintă un factor de risc pentru apariția FA după tratamentul chirurgical de rezezecție.

2. Cancerul de colon stadiul IV este factor de risc independent în apariția FA după rezezecțiile colonice efectuate pentru cancer de colon.

3. Singurul factor modificabil care influențează apariția FA în tratamentul chirurgical de rezezecție al cancerului de colon este valoarea crescută a creatininei ($>1.4\text{mg/dl}$).

2. Studiul 2. Factori de risc ai mortalității la 30-zile după chirurgia cancerului de colon.

2.1. Material și metodă

Scopul acestui studiu a fost de a evalua rata mortalității la 30-zile de la intervenția chirurgicală de rezezecție a cancerului de colon dar și de a analiza factorii care influențează apariția acesteia. În lotul de studiu au fost cuprinși pacienți operați pentru cancer de colon cu intenție curativă în perioada ianuarie 2013 – decembrie 2015 în Clinica Chirurgie III din Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor", Cluj – Napoca, România. Datele utilizate pentru analiza statistică au fost preluate din baza de date a institutului unde au fost introduse în mod prospectiv. Variabilele analizate au fost reprezentate de: date demografice (vârstă, sex), comorbidități asociate (boli cardiovasculare, boli hepatice, boli renale, diabet zaharat tip I și II, polipi colonici, diverticuli colonici, neoplasme asociate, antecedente de intervenții chirurgicale abdominale), consum de toxice (fumat, alcool), scorul ASA, date legate de formațiunea tumorală colonică (localizare, stadializare TNM, grad de afectare al peretelui colonic – T, grad de afectare tumorală a ganglionilor limfatici – N, prezența metastazelor la distanță – M, gradul de diferențiere tumorală – G, invazia peri-limfatică – L și cea peri-venoasă – V, marginile

de rezecție tumorală – R și tipul anatomopatologic – adenocarcinom, carcinom mucinos, carcinom cu celule în inel cu pecete), date ce țin de intervenția chirurgicală (intervenție chirurgicală realizată de urgență vs. electiv, prezentarea ca ocluzie sau perforație intestinală, tipul de abord chirurgical clasic vs. laparoscopic, tipul de anastomoză efectuat manual vs. mecanic, tipul de sutură efectuat într-un singur strat vs. în dublu-strat, ileostomia de protecție, rezecțiile multiorgan, pierderile sangvine intraoperatorii, pregătirea mecanică a colonului) și date biologice preoperatorii (nivelul hemoglobinei, al proteinelor serice totale, nivelul creatininei și cel al ureei serice). Complicațiile postoperatorii înregistrate și analizate în raport cu mortalitatea la 30-zile postoperator au fost: fistula de anastomoză (FA), abcesul intra-abdominal, hemoragia postoperatorie, ileusul postoperator prelungit, eviscerația, infecția plăgii chirurgicale, insuficiența renală acută, complicațiile postoperatorii respiratorii, trombembolismul pulmonar, complicațiile postoperatorii cardiovasculare.

2.2. Rezultate

În acest studiu au fost cuprinși 630 pacienți operați pentru cancer de colon. Mortalitatea la 30-zile postoperator a fost întâlnită la 25 pacienți (3.9%). Analiza univariată a factorilor ce țin de pacient în relație cu mortalitatea la 30-zile postoperator a identificat prezența diabetului zaharat tip II ca fiind un factor de risc în apariția mortalității postoperatorii ($p=0.01$). Datele ce țin de formațiunea tumorală colonică (localizare, stadializare TNM, grad de afectare al peretelui colonic – T, grad de afectare tumorală a ganglionilor limfatici – N, prezența metastazelor la distanță – M, gradul de digerențiere tumorală – G, invazia peri-limfatică – L și cea peri-venoasă – V, marginile de rezecție tumorală – R și tipul anatomopatologic – adenocarcinom, carcinom mucinos, carcinom cu celule în inel cu pecete) nu modifică, conform rezultatelor analizei univariante, rata mortalității la 30-zile postoperator ($p>0.05$). În urma analizei univariante a factorilor ce țin de intervenția chirurgicală și mortalitatea la 30-zile postoperator tipul de intervenție chirurgicală (electivă vs. de urgență) ($p=0.01$), prezentarea cancerului de colon ca ocluzie intestinală ($p=0.02$) și pregătirea preoperatorie mecanică a colonului ($p=0.01$) sunt variabilele care influențează mortalitatea postoperatorie. Variabilele continue care influențează, conform rezultatelor analizei univariante, rata mortalității la 30-zile postoperator au fost vârsta peste 63 ani ($p=0.02$), nivelul ureei peste 48 U/l ($p=0.01$) și cel al creatininei peste 1.19 mg/dl ($p=0.01$). Un număr de 93 pacienți (14.7%) dintre cei incluși în studiu au dezvoltat complicații postoperatorii. Dintre acestea, cel mai frecvent s-au întâlnit FA, 24 (3.8%), infecția plăgii chirurgicale, 22 (3.4%), complicațiile postoperatorii respiratorii, 15 (2.3%) și eviscerația, 9 (1.4%). În urma analizei relației dintre complicațiile postoperatorii înregistrate și mortalitatea la 30-zile postoperator, următoarele variabile au obținut semnificație statistică: fistula de anastomoză FA ($p=0.01$), abcesul intra-abdominal ($p=0.04$), hemoragia postoperatorie ($p=0.009$), eviscerația ($p=0.04$), complicațiile postoperatorii respiratorii ($p=0.01$), complicațiile postoperatorii cardiovasculare ($p=0.01$) și insuficiența renală acută ($p=0.009$). Variabilele care au obținut semnificație statistică în analiza univariată au fost ulterior introduse într-o regresie logistică multivariată. În urma acesteia, intervenția chirurgicală

realizată de urgență (OR 4.233, 1.235 – 9.899 95% CI, p=0.01), complicațiile postoperatorii respiratorii (OR 5.445, 1.240 – 23.901 95% CI, p=0.025) și cele hemoragice (OR 24.185, 1.867 – 313.365 95% CI, p=0.015) sunt factori de risc pentru mortalitatea la 30-zile postoperator în tratamentul chirurgical al cancerului de colon.

2.3. Concluzii

1. Rata mortalității la 30-zile postoperator este mai mare după intervenții chirurgicale de rezecție colonică realizate în condiții de urgență comparativ cu rezecțiile efectuate electiv.

2. În chirurgia cancerului de colon, complicațiile postoperatorii respiratorii cresc rata mortalității la 30-zile postoperator.

3. Apariția complicațiilor postoperatorii hemoragice în chirurgia cancerului de colon reprezintă un factor de risc independent al mortalității la 30-zile postoperator.

3. Studiul 3. Factori predictivi ai mortalității la 1-an după intervenția chirurgicală radicală a cancerului de colon

3.1. Material și metodă

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua impactul factorilor ce țin de pacient, de procesul tumoral colonic și de intervenția chirurgicală asupra mortalității la 1-an în chirurgia cancerului de colon dar și de a evalua avantajele extinderii raportării mortalității peste intervalul standard de raportare. Acest studiu este unul retrospectiv, longitudinal, observațional, de cohortă realizat pe un număr de 605 pacienți operați pentru cancer de colon. Din studiu au fost excluși pacienții cu vârsta sub 18 ani, cei cu patologie colonică benignă sau cei cu cancer de rect. Din baza de date a Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor", Cluj – Napoca, România au fost colectate date demografice (vârstă, sex), date paraclinice (hemoglobină 14-18 g/dl, uree 18-48 U/l, creatinină 0.67-1.17 mg/dl, proteinemie 6-8g/dl), eventualele boli asociate cancerului de colon, date legate de formațiunea tumorală (diametru, localizare, tip histopatologic – adenocarcinom, carcinom mucinos, carcinom cu celule în inel cu pecete, stadiul TNM, gradul de diferențiere celulară – G, invazia peri-limfatică – L, invazia peri-venoasă – V, marginile de rezecție - R) dar și date legate de intervenția chirurgicală (tipul intervenției – electivă vs. de urgență, prezentarea cu ocluzie sau perforație intestinală, tipul de abord chirurgical – clasic vs. laparoscopic, rezecția multiorgan, realizarea ileostomiei de protecție, pierderile sangvine intraoperatorii în ml, pregătirea mecanică a colonului).

3.2. Rezultate

Din cei 605 pacienți incluși în studiu, 344 (56.9%) au fost de sex masculin în timp ce 261 (43.1%) de sex feminin. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 43 și 87 ani (66 ± 9.08). Analiza univariată a factorilor ce țin de pacient a pus în evidență faptul că vârsta peste 63 ani (p=0.01), antecedentele de boli hepatice (p=0.03), abuzul de alcool (p=0.008) și nivelul ureei peste 48 U/l (p=0.05) sunt variabile care influențează rata mortalității la

1-an de la intervenția chirurgicală. Stadiul tumoral ($p=0.03$), gradul de diferențiere tumorală – G ($p=0.009$), invazia peri-limfatică – L ($p=0.01$) și cea peri-venoasă – V ($p=0.001$), marginile de rezecție – R ($p=0.01$) și localizarea tumorii la nivelul colonului ascendent ($p=0.01$) sunt factori ce țin de procesul tumoral care influențează rata mortalității la 1-an postoperator în tratamentul chirurgical al cancerului de colon. În ceea ce privește factorii ce țin de intervenția chirurgicală, tipul de intervenție chirurgicală (electivă vs. de urgență) ($p=0.001$), prezentarea ca ocluzie intestinală ($p=0.05$) sau perforație intestinală ($p=0.01$) și rezecția multiorgan ($p=0.003$) sunt factori care influențează mortalitatea postoperatorie la 1-an. Variabilele care au obținut semnificație statistică ($p<0.05$) în analiza univariată au fost introduse într-o regresie logistică multivariată. Astfel, vârsta peste 63 ani ($p=0.01$), consumul de alcool ($p=0.01$), stadiul tumoral avansat ($p=0.03$), invazia peri-limfatică – L ($p=0.01$) și cea peri-venoasă – V ($p=0.001$), localizarea tumorii la nivelul colonului ascendent ($p=0.01$), intervenția chirurgicală de urgență ($p=0.01$) și rezecțiile multiorgan ($p=0.01$) sunt factori de risc independenți pentru mortalitatea postoperatorie la 1-an în chirurgia cancerului de colon.

3.3. Concluzii

1. Consumul de alcool influențează negativ mortalitatea la 1-an de la intervenția chirurgicală realizată în cancer de colon.
2. Cancerul de colon avansat și localizarea tumorii la nivelul colonului ascendent sunt factori de risc independenți ai mortalității la 1-an de la intervenția chirurgicală de rezecție.
3. Intervențiile chirurgicale de urgență și rezecțiile multiorgan efectuate pentru tumori colonice avansate se asociază cu rate crescute ale mortalității la 1-an de la intervenția chirurgicală.

4. Studiul 4. Expresia EpCAM (epithelial intracellular adhesion molecule) în cancerul de colon

4.1. Material și metodă

Scopul acestui studiu a fost de a analiza expresia moleculei EpCAM la nivelul tumorilor de colon și de a urmări distribuția acesteia în țesuturile peritumorale. În mod secundar, studiul a evaluat existența unei corelații între expresia moleculei EpCAM în țesutul tumoral și peritumoral și caracteristicile clinice și patologice ale pacienților cu cancer de colon și a urmărit stabilirea valorii prognostice a expresiei EpCAM în țesutul tumoral și supraviețuirea la 1-an a pacienților cu cancer de colon. Studiul este unul prospectiv, longitudinal, observațional, analitic, de cohortă în care au fost incluși pacienți cu cancer de colon operați în perioada ianuarie – decembrie 2018 în Clinica Chirurgie III din cadrul Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor", Cluj – Napoca, România. În studiu nu au fost incluși pacienți cu vârsta sub 18 ani, cei cu neoplazii rectale și pacienții cu cancer de colon care au urmat tratament neoadjuvant chimioterapic, radioterapic sau imunologic. Pentru evaluarea moleculei EpCAM, în timpul intervențiilor chirurgicale s-au recoltat specimene tisulare de la nivel

tumoral și peritumoral (mucoasă la 3 și la 5 cm distanță față de tumoră) ce au fost ulterior marcate în cadrul Departamentului de Anatomie Patologică cu anticorpi specifici anti-EpCAM (Anti-Human CD326-EpCA, clona VU-1D9). Pentru probele de țesut analizate s-a calculat un Scor Total de Imunomarcare (STI) ca produsul dintre intensitatea (I) și procentul (P) celulelor care exprimă EpCAM. Intensitatea (I) exprimării EpCAM poate lua valori între 0 – fără expresie, 1 – expresie slabă, 2 – expresie moderată, 3 – expresie intensă iar procentul (P) poate lua următoarele valori: 0 (nul), 1 (<10% celule pozitive), 2 (10-50% celule pozitive), 3 (51-80% celule pozitive) și 4 (>80% celule pozitive). Prin urmare, STI poate lua următoarele valori: 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9 sau 12. Scorul Total de Imunomarcare (STI) a fost ulterior grupat în 4 grupe, respectiv STIG 0 – fără expresie (STI 0), STIG 1 – expresie scăzută (STI 1-4), STIG 2 – expresie moderată (STI 6 sau 8) și STIG 3 – expresie crescută (STI 9 sau 12). Rezultatele obținute au fost ulterior înregistrate în baza de date Excel. Datele clinice și paraclinice ale pacienților incluși în studiu au fost vârsta și sexul pacientului, comorbiditățile asociate (diabet zaharat tip II, boli cardiovasculare, pulmonare, hepatice, renale, neurologice, endocrine și neoplazmele asociate), date biologice (nivelul antigenului carcinoembrionar – ACE, 0-3 ng/ml, nivelul hemoglobinei 14-18 g/dl, proteinele serice totale 6-8 g/dl, albuminemia 3.5 – 5.2 g/dl, transaminazele hepatice GOT 5-45 U/l și GPT 5-45 U/l), localizarea tumorii la nivelul cadrului colonic (colon ascendent, transvers, descendent sau colon sigmoid), dimensiunea tumorii (în cm), invazia organelor învecinate, tipul histopatologic, stadiul tumoral TNM și gradul de diferențiere tumorală (G), gradul de afectare al peretelui colonic (T), invazia nodurilor limfatice (N), prezența sau absența metastazelor la distanță (M), invazia peri-limfatică (L) și cea peri-venoasă (V). Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul MedCalc Software versiunea 17.9.7.

4.2. Rezultate

Un număr egal de pacienți de sex masculin, 40 (50%), respectiv feminin 40 (50%) au fost incluși în studiu, cu vârsta cuprinsă între 34 și 83 ani (63.86 ± 9.76). Comorbiditățile cel mai frecvent întâlnite au fost bolile cardiovasculare, 43 (53.75%) și diabetul zaharat tip II, 10 (12.5%). Tumorile colonice au fost cel mai frecvent întâlnite la nivel sigmoidian, 38 (47.5) și la nivelul colonului ascendent, 34 (42.5%) în timp ce localizarea la nivelul colonului descendent, 6 (7.5%) sau transvers, 2 (10%) a fost mai rar întâlnită. Cel mai frecvent s-au observat tumori având dimensiunea de peste 3cm, 38 (47.5%). Majoritatea tumorilor au fost diagnosticate în stadiul II, 34 (42.5%), respectiv III, 28 (35%) de boală. Cele mai multe cazuri de cancer de colon au fost adenocarcinoame colonice, 73 (91.3%) și au prezentat un grad de diferențiere tumorală moderat – G2, 64 (80%). În ceea ce privește analiza moleculei EpCAM la nivelul eșantionelor de țesut colonic, expresia acesteia a fost confirmată atât la nivel tumoral cât și la nivel peritumoral. Cele mai multe probe de țesut prelevate de la nivel tumoral, 47 (58.75%) au prezentat expresie EpCAM crescută (STIG 3), în timp ce majoritatea eșantionelor prelevate din țesut peritumoral la 3cm față de tumoră, 31 (38.75%) au prezentat expresie moderată a moleculei EpCAM (STIG 2); majoritatea probelor de țesut peritumoral recoltate de la o distanță de 5cm față de tumoră, 54 (67.5%) au prezentat expresie EpCAM scăzută (STIG

1). În urma analizei expresiei EpCAM la nivel tumoral în raport cu caracteristicile clinice și patologice ale pacienților cu cancer de colon, nu s-au pus în evidență asocieri statistice semnificative ($p > 0.05$). Analiza curbei de supraviețuire Kaplan-Meier a pus în evidență faptul că pacienții cu scor STIG 2 se caracterizează printr-un risc crescut de mortalitate la 1-an de la intervenția chirurgicală, comparativ cu cei la care s-au identificat scorurile STIG 1 sau STIG 3.

4.3. Concluzii

1. Expresia EpCAM în cancerul de colon a fost confirmată atât la nivel tumoral cât și peritumoral.

2. Molecula EpCAM este exprimată în procentaj crescut la nivel tumoral comparativ cu țesutul peritumoral.

3. Expresia moleculei EpCAM descrește de la nivel tumoral spre țesutul peritumoral (analizat la 3 și, respectiv 5cm distanță față de tumoră).

4. Nu s-a observat o asociere statistic semnificativă între expresia EpCAM la nivel tumoral și caracteristicile clinice și patologice ale pacienților cu cancer de colon.

5. Deși utilizarea clonei VU-1D9 a fost frecvent întâlnită în studiile din literatura de specialitate care au urmărit identificarea moleculei de adeziune EpCAM, aceasta nu permite evaluarea existenței unei corelații între expresia EpCAM la nivel tumoral și caracteristicile clinice și patologice ale pacienților neoplazici.

6. Evaluarea existenței unei corelații statistice între expresia EpCAM la nivel tumoral și caracteristicile clinice și patologice ale pacienților cu cancer de colon este dependentă de tipul de anticorp anti-EpCAM folosit.

7. Pierderea expresiei EpCAM la nivel tumoral se asociază cu un prognostic prost al pacienților cu cancer de colon

"IULIU HATIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

Optimizing treatment in colon cancer

THESIS ABSTRACT

DOCTORAL STUDENT: HOSU MIANA – GABRIELA (POP)
SCIENTIFIC LEADER: PROF. DR. IANCU CORNEL



2019

TABLE OF CONTENTS

| | |
|--|-----------|
| Introduction..... | 13 |
| 1. Study 1. Anastomotic leak after colon cancer surgery. A retrospective, single-center analysis of 631 patients | |
| 1.1 Material and methods..... | 13 |
| 1.2 Results..... | 14 |
| 1.3 Conclusions..... | 15 |
| 2. Study 2. Thirty-day postoperative mortality in colon cancer surgery. A single-center analysis of 630 patients. | |
| 2.1 Material and methods..... | 15 |
| 2.2 Results..... | 16 |
| 2.3 Conclusions..... | 16 |
| 3. Study 3. Predictors of 1-year postoperative mortality in radical colon cancer surgery. | |
| 3.1 Material and methods..... | 17 |
| 3.2 Results..... | 17 |
| 3.3 Conclusions..... | 18 |
| 4. Study 4. EpCAM (epithelial intracellular adhesion molecule) expression in colon cancer. | |
| 4.1 Material and methods..... | 18 |
| 4.2 Results..... | 19 |
| 4.3 Conclusions..... | 19 |

Key words: colon cancer; anstomotic leak; postoperative mortality; EpCAM.

Introduction

The risk factors responsible for anastomotic fistula (AF) after surgical treatment for colon cancer are intensely discussed in the literature, but there are few studies on the incidence of this type of complication exclusively in colon cancer. Therefore, this paper aims to assess the incidence of AF after surgical resections performed exclusively for colon cancer and to analyze the factors that alter its rate of occurrence. In colon cancer, standard treatment is based on surgical resection of the affected colon segment, interventions that can give rise to major postoperative complications. Postoperative mortality is most commonly reported 30 days after surgery and, despite progress, its rate continues to be high, thus being extensively studied in the literature. The existence of a prolonged effect of surgery in what concerns postoperative mortality has been confirmed by studies that recorded high death rates after this period. Therefore, knowing the factors influencing postoperative mortality allows for their control or elimination, reducing the rate of postoperative death and thus improving the remote survival of patients treated for colon cancer. Identifying tumor markers and using them in the clinical assessment of the patient or establishing the prognosis of neoplastic disease would bring considerable benefits to the management of the colon cancer patient.

1. Study 1. Anastomotic leak after colon cancer surgery. A retrospective, single-center analysis of 631 patients.

1.1. Material and method

This retrospective study was conducted at the Third Surgery Clinic of Prof. Dr. Octavian Fodor Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology in Cluj-Napoca, Romania from January 2013 to December 2015. From 990 cases registered in the institute database, 631 patients undergoing surgery for colon cancer were included in the study and subjected to statistical analysis. Inclusion criteria were the localization of the tumor exclusively in the colon and anastomotic healing by primary intention. Patients with rectal tumors and those with unresectable cancer who underwent exploratory laparotomy, deviation, surgical resection with colostomy, anterior resection for rectal cancer, or restoration of continuity of the gastrointestinal tract were excluded from the research study. Anastomotic fistula (FA) was the target variable and it was defined as enteral fluid extravasation in the vicinity of the anastomosis or as the presence of fluid and/or air detected by ultrasound, radiography or abdominal computed tomography in the vicinity of intestinal anastomosis. In relation to the variable of interest, patient-related factors (age, gender, associated comorbidities, alcohol consumption and tobacco use), tumor-related factors (tumor localization, TNM staging, tumor differentiation grade) surgical factors (type of surgery, elective or emergency, laparoscopy or open surgery, type of intestinal anastomosis performed, manual or mechanical, single layer or double layer, protective ileostomy, multi-organ resection) and preoperative biological data (hemoglobin, total serum protein, serum creatinine and urea, hepatic transaminases and pancreatic amylase) were studied. Statistical analysis was performed using MedCalc

Statistical software, version 17.9.7. The comparison between groups was performed using the Chi-square test for nominal variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. The area under the ROC curve (AUROC) was used to calculate the cut-off value for the risk of AF. Multivariate analysis was performed by means of multivariate logistic regression with p value of less than 0.05 reported as statistically significant.

1.2. Results

Of a total of 631 patients enrolled in the study group, there were 363 (57.5%) men and 268 (42.5%) women. The age of the patients ranged from 20 to 95 years (65.28 ± 10.47). Alcohol consumption was recorded in 104 (16.5%) patients, while 28 (4.4%) of them were smokers. Associated comorbidities were found in a total of 542 (85.9%) patients. The most common pathologies observed in the study group were: cardiovascular disease - 165 cases (30.4%), type II diabetes - 91 cases (16.8%), biliary lithiasis - 53 cases (9.8%), colorectal diverticulitis - 28 cases (5.2%), colonic polyposis - 27 cases (4.98%), gynecological diseases - 23 cases (4.2%), renal diseases - 22 cases (4.05%), endocrine diseases - 8 cases (1.5%), and liver diseases - 7 cases (1.3%). The localization of the tumor in the sigmoid colon was the most frequent, with 310 (49.12%) cases, followed by the ascending colon, 236 (37.4%) cases; the descending colon, 72 (11.4%) cases, and the transverse colon, 13 (2.06%) cases. Patients diagnosed with stage III colon cancer - 268 (42.5%) and stage II colon cancer 238 (37.7%) were the most common. Stage I colon cancer was found in 79 (12.5%) patients, while stage IV was diagnosed in 46 (7.3%) cases. Moderately differentiated tumors (G2) were the most common, identified in 330 (60.9%) patients, while well-differentiated tumors (G1) or poorly-differentiated tumors (G3) only occurred in 120 (22.2%) and 92 (16.9%) patients. There were 512 (81.1%) elective surgery cases and 119 (18.9%) emergency surgery cases. Open surgery was performed in 591 (93.7%) patients and laparoscopy in 40 (6.3%) cases, with 579 (91.8%) patients undergoing manual anastomosis. Protective ileostomy was performed in 36 (5.7%) patients and multiorgan resections for advanced loco-regional extension of colon lesions were performed in 85 (13.5%) cases. Anastomotic fistula (FA) was observed in 24 (3.95%) patients in the study group. Patient comorbidities, alcohol consumption or tobacco use did not influence the risk for AF ($p > 0.05$), according to the results obtained. Univariate analysis of tumor-related factors in relation to AF showed that tumor localization ($p = 0.05$), tumor stage ($p = 0.03$) and the presence of distant metastases ($p = 0.02$) influenced the risk for AF, whereas the invasion of the colon wall - T ($p = 0.8$), the number of lymph nodes affected - N ($p = 0.43$) or the degree of tumor differentiation - G ($p = 0.2$) did not alter the incidence rate. The type of surgical intervention (elective vs. emergency), the type of surgical approach (open surgery vs. laparoscopy), the type of anastomosis (manual vs. mechanical), the type of suture (single layer vs. double-layer), protective ileostomy or multiorgan resection did not change the risk for AF ($p > 0.05$) according to the results obtained by univariate analysis. From the paraclinical data analyzed in relation to the incidence of anastomotic complications, serum creatinine ($p = 0.05$) and urea ($p = 0.01$) reached statistical significance following univariate analysis. Variables that obtained statistical significance in univariate analysis were subsequently

entered in the multivariate logistic regression equation; results such as tumor location in the left colon (including the descending and sigmoid colon) ($p=0.04$), stage IV colon cancer ($p=0.02$) and creatinine levels >1.4 mg/dl are independent risk factors for the incidence of AF following surgical resection for colon cancer.

1.3. Conclusions

1. Cancers located in the descending or sigmoid colon are risk factors for the onset of AF after surgical resection.

2. Stage IV colon cancer is an independent risk factor for the onset of AF after colon resections performed for colon cancer.

3. The only modifiable factor influencing the onset of AF in the surgical treatment of colon cancer resection is high creatinine level (>1.4 mg/dl).

2. Study 2. Thirty-day postoperative mortality in colon cancer surgery. A single-center analysis of 630 patients.

2.1. Material and method

The purpose of this study was to assess the 30-day mortality rate after colon cancer resection surgery and to analyze the factors that influence its occurrence. The study group included patients treated for colon cancer between January 2013 and December 2015 at the Third Surgery Clinic of Prof. Dr. Octavian Fodor Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania. Data used for statistical analysis were taken from the database of the institution, where they were introduced prospectively. The variables analyzed were: demographic data (age, gender), associated comorbidities (cardiovascular disease, hepatic disease, renal disease, type I and II diabetes, colon polyps, colonic diverticulosis, associated neoplasms, history of abdominal surgery), smoking status and alcohol consumption, ASA score, data related to tumor formation (localization, TNM staging, degree of damage to the colon wall - T, degree of damage to lymph nodes - N, presence of distant metastasis - M, tumor grade - G, lymphatic invasion - L, and venous invasion - V, resection margins - R, and type of carcinoma - adenocarcinoma, mucinous carcinoma, squamous cell carcinoma), surgery-related data (emergency vs. elective surgery, presentation as occlusion or intestinal perforation, type of surgical approach - open vs. laparoscopic, type of anastomosis - manual vs. mechanical, type of suture - single layer vs. double layer, protective ileostomy, multiorgan resection, intraoperative blood loss, mechanical bowel preparation), and preoperative biological data (hemoglobin, total serum protein, creatinine, serum creatinine and urea). Postoperative complications recorded and analyzed in relation to 30-day postoperative mortality were: anastomotic fistula (AF), intra-abdominal abscess, postoperative haemorrhage, prolonged postoperative ileus, evisceration, surgical wound infection, acute renal failure, postoperative respiratory complications, pulmonary thromboembolism, and postoperative cardiovascular complications.

2.2. Results

The study included 630 patients undergoing surgery for colon cancer. 30-day postoperative mortality was observed in 25 patients (3.9%). Univariate analysis of patient-related factors in relation to 30-day postoperative mortality identified the presence of type II diabetes as a risk factor for the incidence of postoperative mortality ($p=0.01$). Data on tumor mass (localization, TNM staging, degree of damage to colon wall - T, degree of damage to lymph nodes - N, presence of distant metastasis - M, tumor grade - G, lymphatic invasion - L, venous invasion - V, resection margins - R, and type of carcinoma - adenocarcinoma, mucinous carcinoma, squamous cell carcinoma) did not modify the rate of 30-day postoperative mortality, according to univariate analysis ($p>0.05$). Following univariate analysis of surgery-related factors and 30-day postoperative mortality, the type of surgical intervention (elective vs. emergency) ($p=0.01$), the presentation of colon cancer as intestinal occlusion ($p=0.02$) and preoperative mechanical bowel preparation ($p=0.01$) are the variables that influenced postoperative mortality. Continuous variables that influence 30-day postoperative mortality were age over 63 years ($p=0.02$), urea levels above 48 U/l ($p=0.01$), and creatinine levels over 1.19 mg/dL ($p=0.01$). A total of 93 patients (14.7%) of those enrolled in the study developed postoperative complications. Of these, the most common were AF, 24 (3.8%), surgical wound infection, 22 (3.4%), postoperative respiratory complications, 15 (2.3%), and evisceration, 9 (1.4%). After the analysis of the relationship between postoperative complications and 30-day postoperative mortality, the following variables had statistical significance: anastomotic fistula AF ($p=0.01$), intra-abdominal abscess ($p=0.04$), postoperative haemorrhage ($p=0.009$), evisceration ($p=0.04$), postoperative respiratory complications ($p=0.01$), postoperative cardiovascular complications ($p=0.01$) and acute renal failure ($p=0.009$). Variables that obtained statistical significance in univariate analysis were subsequently introduced into multivariate logistic regression. As a result, emergency surgery (OR 4.233, 1.235-9.899 95% CI, $p=0.01$), postoperative respiratory complications (OR 5.445, 1.240 - 23.901 95% CI, $p=0.025$) and hemorrhage (OR 24.185, 1.867 - 313.365 95% CI, $p=0.015$) were risk factors for 30-day postoperative mortality in the surgical treatment of colon cancer.

2.3. Conclusions

1. The rate of 30-day postoperative mortality is higher after colon resection performed under emergency conditions compared to elective resections.
2. In colon cancer surgery, postoperative respiratory complications increase the rate of 30-day postoperative mortality.
3. The occurrence of postoperative haemorrhagic complications in colon cancer surgery is an independent risk factor for 30-day postoperative mortality.

3. Study 3. Predictors of 1-year postoperative mortality in radical colon cancer surgery.

3.1. Material and method

The objective of this study was to assess the impact of patient-related factors, tumor process and surgery on one-year mortality following colon cancer surgery, and to evaluate the benefits of extending mortality reporting over the standard. This is a retrospective, longitudinal, observational, cohort study performed on a number of 605 patients treated for colon cancer. Patients under 18 years of age, those with benign colon cancer or those with rectal cancer were excluded from the study. From the database of Prof. Dr. Octavian Fodor Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania, the following were recorded: demographic data (age, gender), laboratory data (hemoglobin 14-18 g/dl, urea 18-48 U/l, creatinine 0.67-1.17 mg/dl, proteinemia 6-8g/dl), associated comorbidities, tumor-related data (diameter, localization, type - adenocarcinoma, mucinous carcinoma, squamous cell carcinoma, TNM staging, degree of cell differentiation - G, lymphatic invasion - L, venous invasion - V, resection margins - R), but also surgery-related data (type of intervention - elective vs. emergency, presentation with occlusion or intestinal perforation, open vs. laparoscopic approach, multiorgan resection, protective ileostomy, intraoperative blood loss in ml, mechanical bowel preparation).

3.2. Results

Of the 605 patients enrolled in the study, there were 344 (56.9%) men and 261 (43.1%) women. The age of the patients ranged between 43 and 87 years (66 ± 9.08). Univariate analysis of patient-related factors emphasized the fact that the age over 63 years ($p=0.01$), a history of liver disease ($p=0.03$), alcohol abuse ($p=0.008$) and urea levels higher than 48 U/l ($p=0.05$) were variables that influence one-year mortality rate following surgery. Tumor stage ($p=0.03$), the degree of tumor differentiation - G ($p=0.009$), lymphatic invasion - L ($p=0.01$) and venous invasion - V ($p=0.001$), resection margins -R ($p=0.01$) and tumor localization in the ascending colon ($p=0.01$) are tumor-related factors that influence one-year postoperative mortality rate in the surgical treatment of colon cancer. In terms of surgery-related factors, the type of surgery (elective vs. emergency) ($p=0.001$), the presentation as intestinal occlusion ($p=0.05$) or intestinal perforation ($p=0.01$) and multiorgan resection ($p=0.003$) are factors that influence one-year postoperative mortality. Variables with statistical significance ($p<0.05$) in univariate analysis were introduced in the multivariate logistic regression model. Thus, the age over 63 years ($p=0.01$), alcohol consumption ($p=0.01$), advanced tumor stage ($p=0.03$), lymphatic invasion - L ($p=0.01$) and venous invasion - V ($p=0.001$), tumor localization in the ascending colon ($p=0.01$), emergency surgery ($p=0.01$), and multiorgan resection ($p=0.01$) were independent risk factors for one-year postoperative mortality in colon cancer surgery.

3.3. Conclusions

1. Alcohol consumption has a negative impact on one-year mortality following surgery for colon cancer.
2. Advanced colon cancer and tumor location in the ascending colon are independent mortality risk factors for one-year mortality after resection surgery.
3. Emergency surgery and multiorgan resection performed for advanced colon tumors are associated with increased mortality rates one year after surgery.

4. Study 4. EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) expression in colon cancer

4.1. Material and method

The purpose of this study was to assess EpCAM expression in colon tumors and to track its distribution in peritumoral tissues. Secondly, the study evaluated the correlation between EpCAM expression in tumor and peritumoral tissue and the clinical and pathological characteristics of colon cancer patients and aimed to establish the prognostic value of EpCAM expression in tumor tissue and one-year survival of patients with colon cancer. This is a prospective, longitudinal, observational, analytical, cohort study on patients undergoing surgery for colon cancer between January and December 2018 at the Third Surgery Clinic of Prof. Dr. Octavian Fodor Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania. The study did not include patients under 18 years of age, those with rectal neoplasia and colon cancer patients who underwent chemotherapy, radiotherapy or immunotherapy. For evaluation of EpCAM, tissue specimens from the tumor and peritumoral tissue (mucosa 3 and 5 cm away from the tumor) were harvested in the Department of Pathological Anatomy using specific anti-EpCAM antibodies (Anti-Human CD326-EpCA, clone VU-1D9). Total Immunomarking Score (TIS) was calculated for the analyzed tissue samples as the product of the intensity (I) and the percentage (P) of EpCAM-expressing samples. Intensity (I) of EpCAM expression can range between 0 - no expression, 1 - weak expression, 2 - moderate expression, 3 - intense expression and percentage (P) can range between 0 (zero expression), 1 (10-50% positive expression), 3 (51-80% positive expression) and 4 (> 80% positive expression). Therefore, TSI can have the following values: 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9 or 12. Total Immunomotor Score (TIS) was then grouped into TISG 0 – lack of expression, TISG 1 – weak expression (TIS 1-4), TISG 2 – moderate expression (TIS 6 or 8) and TISG 3 – intense expression (TIS 9 or 12). Results were subsequently recorded in the Excel database. Clinical and paraclinical data of patients enrolled in the study were patient age and gender, associated comorbidities (type II diabetes, cardiovascular, pulmonary, hepatic, renal, neurological, endocrine and associated neoplasms), biological data (carcinoembryonic antigen, 0-3 ng/ml, hemoglobin level 14-18 g/dl, total serum protein 6-8 g/dl, albuminemia 3.5 - 5.2 g/dl, transaminases GOT 5-45 U/l and GPT 5-45 U/l), tumor localization in the colon (ascending, transverse, descending or sigmoid colon), tumor size (in cm), invasion to adjacent organs, histopathological type, TNM staging and degree of tumor differentiation (G), degree of damage to the colon wall (T), invasion of

lymph nodes (N), presence or absence of distant metastasis (M), lymphatic (L) and venous invasion (V). Statistical analysis was performed using MedCalc Software, version 17.9.7.

4.2. Results

An equal number of male 40 (50%) and female 40 (50%) patients were enrolled in the study, aged between 34 and 83 years (63.86 ± 9.76). The most common comorbidities were cardiovascular diseases - 43 (53.75%) and type II diabetes - 10 (12.5%). Colon tumors were most frequently located in the sigmoid colon - 38 (47.5) and the ascending colon - 34 (42.5%), while localization in the descending colon - 6 (7.5%) or the transverse colon - 2 (10%) was less common. Most frequently, tumors with a size greater than 3 cm - 38 (47.5%) were observed. Most tumors were diagnosed in Stage II - 34 (42.5%) and Stage III - 28 (35%). Most cases of colon cancer were adenocarcinomas - 73 (91.3%) and they were moderately differentiated - G2 - 64 (80%). EpCAM expression in sample tissues was positive in both tumor and peritumoral tissue. Most tumor tissue samples - 47 (58.75%) showed high EpCAM expression (TISG 3), while most peritumoral tissue samples (3 cm from the tumor) - 31 (38.75%) showed moderate EpCAM expression (TISG 2); most peritumoral tissue samples harvested at a distance of 5 cm from the tumor - 54 (67.5%) showed weak EpCAM expression (TISG 1). Following the analysis of EpCAM expression in the tumor in relation to the clinical and pathological characteristics of colon cancer patients, there were no statistically significant associations ($p > 0.05$). The Kaplan-Meier survival curve showed that patients with TISG 2 were characterized by high one-year mortality risk following surgery compared to those with TISG 1 or TISG 3.

4.3. Conclusions

1. EpCAM expression in colon cancer was confirmed in both tumor and peritumoral tissue.
2. EpCAM expression is higher in the tumor than in the peritumoral tissue.
3. EpCAM expression decreases from the tumor to the peritumoral tissue (3 and 5 cm away from the tumor).
4. There was no statistically significant association between EpCAM expression in the tumor and the clinical and pathological characteristics of colon cancer patients.
5. Although the use of the VU-1D9 clone was frequently found in the literature in studies aiming to identify EpCAM, it does not allow for the evaluation of the correlation between EpCAM expression in the tumor and the clinical and pathological characteristics of neoplastic patients.
6. Assessing the existence of a statistical correlation between EpCAM expression in the tumor and the clinical and pathological characteristics of colon cancer patients depends on the type of anti-EpCAM antibody used.
7. Loss of EpCAM expression in the tumor is associated with a poor prognosis of patients with colon cancer.