

IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC

APROBAT
prin Ordinul IMSP IO
nr. 143 din 03.12.2019

Protocol Clinic Instituțional PCI-130

CANCERUL COLONIC

Elaborat în baza Protocolului Clinic Național PCN-130, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.914 din 01.08.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul colonic”

Abrevierile folosite în document

CA	cancer anal
CC	cancer colonic
CCD	centru consultativ-diagnostic
CCR	cancer colorectal
CR	cancer rectal
EAPR	extirparea abdomino-perineală a rectului
FCS	fibrocolonoscopie
FGDS	fibrogastroduodenoscopie
FIT	fecal immunochemical test – testul imunochimic fecal
FOBT	fecal occult blood test – testul la sângerări oculte
HCED	hemicolectomie dreaptă
HCES	hemicolectomie stângă
LV	invazie limfovasculară
Mt	metastază
PChT	polichimioterapie
Pn	invazie perineurală
RAEAR	rezeția abdomino-endoanală a rectului
RAR	rezeția anterioară a rectului
Rc	recidivă
RMN	rezonanță magnetică nucleară
RRS	rectoromanoscopie (proctosigmoidoscopie)
RT	radioterapie
TC	tomografie computerizată
TTPA	timp de tromboplastină parțială activat
TRA	timp de recalcificare activat
USG	ultrasonografie

PREFAȚĂ

Protocolul Clinic Instituțional a fost elaborat de grupul de lucru pentru elaborarea Protoalelor Clinice Instituționale din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Drept temei a servit Protocolul Clinic Național PCN-130, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.914 din 01.08.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul colonic”, cu păstrarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc., luând în considerație posibilitățile reale ale instituției. Protocolul Clinic Instituțional PCI-130 a fost discutat și aprobat la Consiliu de Calitate IMSP Institutul Oncologic (președinte, Veronica Ciobanu) și Comitetul Farmacoterapeutic al IMSP Institutul Oncologic (președinte, C. Prepeșița).

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Cancer colonic – CIM 18.0-18.7; CIM 19

A.2. Coduri topografice ICD-O-3

Exemple de diagnostic clinic:

1. Cancerul cecului (joncțiunea ileocecală; valva ileocecală) - C18.0
2. Cancerul apendicelui vermiform - C18.1
3. Cancerul colonului ascendent - C18.2
4. Cancerul flexurii hepatice a colonului - C18.3
5. Cancerul colonului transvers - C18.4
6. Cancerul flexurii lienale - C18.5

7. Cancerul colonului descendent a colonului - C18.6
8. Cancerul colonului sigmoid - C18.7
9. Cancerul joncțiunii rectosigmoidiene - C19

A.3. Utilizatorii:

- CCD IMSP Institutul Oncologic (medicii oncologi, chirurghi, radioterapeuți, medicii endoscopiști, imagiști/ecoscopiști, medicii anatomopatologi/citologi);
- Institutul Oncologic (medicii chirurghi/proctologi, oncologi, imagiști, radioterapeuți, chimioterapeuți, anatomopatologi etc.).

Notă: Protocolul poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A oferi un algoritm de profilaxie, diagnostic precoce a CC (confirmat citologic/histopatologic), screening, stadializare, includere în Cancer Regstru Național.
2. A îmbunătăți rezultatele tratamentului CC (supraviețuirea globală și fără progresare a maladiei la 3 și 5 ani, prevalența) și a reduce rata de Rc și Mt după tratamentul radical în CC prin utilizarea intervențiilor chirurgicale contemporane și a schemelor moderne de PChT neoadjuvantă și adjuvantă.
3. A reduce rata pacienților cu stadiile III și IV ale CC.
4. A îmbunătăți calitatea vieții la pacienții cu CC prin optimizarea supravegherii, reabilitării și asistenței paliative.

A.5. Data elaborării protocolului: (aprobat prin Ordinul IMSP IO nr. 143 din 03.12.2019) în baza PCN 130 Cancerul colonic, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.914 din 01.08.2019

A.6. Data revizuirii următoare: în termen de până la 6 luni de la următoarea revizuire a PCN 130 Cancerul colonic

A.7. Definițiile folosite în document

Cancerul colonic – este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care apar la nivelul intestinului gros și cresc rapid cu formarea diferitor mase, numite tumori.

A.8. Informație epidemiologică

Cancerul colorectal (CCR) este una din cele mai răspândite forme de neoplașmă maligne din lume. Anual pe glob se înregistrează peste 1 200 000 de cazuri noi de cancer colorectal și circa 700.000 de decese din această cauză [1]. Incidența brută a CCR în țările Uniunii Europene este de 58/100.000/an, iar mortalitatea este de 30/100.000 locuitori/an. Frecvența CCR este în creștere în țările occidentale cu nivel ridicat de viață [2].

Cancerul colorectal este a treia cauză de cancer în SUA, cât și în Europa și apare mai frecvent în rândul persoanelor peste 50 de ani. Spre exemplu, în SUA, țara cu cel mai înalt nivel al morbidității și mortalității prin CCR, conform datelor prezentate de către Societatea Americană pentru Cancer (American Cancer Society) în anul 2000 au fost înregistrate 130200 cazuri noi de CCR, iar în 2006 – 149000 (dintre care 107070 cazuri au revenit CC) și 55170 cazuri de deces cauzate de neoplasmă colorectală (colon și rect împreună), ceea ce constituie circa 10% din toate cazurile de deces cauzate de maladiile oncologice [3, 4, 5].

În ultimii ani se determină o creștere semnificativă a morbidității prin CCR în țările cu un nivel inițial destul de scăzut al acestei maladii. Spre exemplu, în Japonia până în 1947 viteza adaosului anual al CCR nu depășea 3-4%, iar din 1960 până în 1977 acest indice a constituit 113% la populația masculină și 78% la populația feminină, cu toate că Japonia în general este considerată o țară cu frecvența relativ redusă a CCR. Aceeași situație este observată și în așa țări ca Israel, Rusia, Ucraina, Suedia, Cehia. Studiile efectuate recent în Rusia denotă faptul alarmant, că din 100

de noi pacienți cu CCR mai mult de 70 decedează, dintre care circa 40% – în primul an de la stabilirea diagnosticului. Această situație este condiționată de adresarea primară tardivă a pacienților la medic și ca consecință depistarea în stadiile avansate (III-IV) constituie 71.4% în CC și 62.4% - în CR [6]. Situație similară este observată în majoritatea țărilor CSI.

În Republica Moldova, conform datelor epidemiologice din ultimii ani morbiditatea și mortalitatea prin CC înregistrează o continuă ascensiune, în 2016 morbiditatea constituind 19,9 la 100000 populație (707 cazuri noi), iar mortalitatea - 11,5 la 100000 populație (410 cazuri). Lasă de dorit și depistarea precoce. Astfel, în 2016 depistarea pe stadiile I, II, III și IV a constituit 7.7%, 26.7%, 37.76 și 22.9% respectiv stadiilor. Acest fapt a condus la o mortalitate în primul an de observație de 20,0% din toate cazurile noi depistate.

Astfel, devine clară importanța majoră a problemelor legate de diagnosticul, tratamentul și profilaxia CCR.

B. PARTEA GENERALĂ

B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (Centrul Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic)

Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Adoptarea unui anumit stil de viață, cu respectarea unor indicații, pot preveni apariția CC (Grad B, Nivel Ila, I Ib și III).	Recomandat: - pastrarea unei greutate corporale adecvate vârstei și genului de activitate (IMC 25-30), - alimentația sănătoasă: consumul unei varietăți cât mai mari de alimente bogate în fibre vegetale, în special fructe, legume, pește și cereale, reducerea cantității de grăsimi de origine animală. - reducerea cantității de alcool consumate, - abandonul fumatului, - activitatea fizică dozată vârstei. (casetele 2,3)
1.2. Profilaxia secundară	Depistarea precoce și tratarea proceselor precanceroase permite preîntâmpinarea CC (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Obligatoriu: - Testul de sângerare ocultă (FOBT, dar în special FIT) anual la persoanele din grupurile de risc.
1.3. Screening-ul	Diagnosticarea și tratarea anumitor afecțiuni care pot duce la apariția CC sunt recomandate să fie efectuate regulat după vârsta de 12-14 ani în grupul cu risc crescut, după vârsta de 40 de ani în rândul persoanelor cu risc mediu pentru CC și după vârsta de 50 de ani în rândul celorlalte persoane (casetă 5) (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Obligatoriu: - test de sângerare ocultă (FOBT, dar în special FIT) anual la persoanele din grupurile de risc scăzut și mediu; - screening-ul endoscopic (FCS totală) în grupul cu risc scăzut, mediu și înalt, conform termenelor (10-5-1 ani) și vârstei recomandate (45-70 ani).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de CC	<i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CC: vârsta de peste 50 de ani; istoricul medical familial (antecedentele heredo-colaterale); istoricul medical personal (Grad A, Nivel Ia și Ib). Pe baza <i>semnelor generale</i> (fatigabilitate, slăbiciune generală, anemie, scădere ponderală, lipsa poftei de mâncare, febră etc.) și <i>semnelor clinice de dereglări intestinale</i> (dureri în abdomen, dureri în rect, scaun instabil, gurguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpato-rie a tumorii intraabdominale etc.) poate fi suspectat CC.	Obligatoriu: • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (casetă 10) • Investigațiile paraclinice (casetă 11) ✓ FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopsatului sau direcționarea către CCD a persoanelor cu suspjecție la CC (FOBT/FIT pozitive); ✓ irigoscopia; ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, bazinului pentru excluderea metastazelor la distanță. ✓ IRM bazinului pentru aprecierea răspândirii procesului tumoral (stadializarea TNM pre-operatorie) și pentru excluderea metastazelor la distanță.

		<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	Elaborarea tacticii de diagnostic/tratament la pacienții cu diagnosticul suspectat/ confirmat de CC (Grad A, Nivel Ia și Ib).	<ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea necesității spitalizării prin echipa multidisciplinara (casetă 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul preoperator	Tratamentul constă în antibioticoterapie (proces peritumoral inflamator), transfuzii de concentrat eritocitar (formele toxico-anemice ale CC), restabilirea/ favorizarea tranzitului intestinal (purgative saline și osmolare, clistire evacuatorii).	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratament concordat cu proctologul, chimioterapeutul (oncologul), radioterapeutul conform manifestărilor clinice și complicațiilor prezente ale CR, prin echipa multidisciplinara;
3.1. Tratamentul specific	Tratamentul CC este recomandat numai în IMSP Institutul Oncologic conform standartelor contemporane.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratament radical conform stadiului CC (casetele 15.1, 15.2 și 15.3); - Tratament paliativ conform stadiului CC (casetele 15.1, 15.2 și 15.3)
4. Supravegherea	La pacienții tratați radical de CC supravegherea este îndreptată spre depistarea precoce a progresării maladiei (Rc, Mt), la pacienții incurabili – spre optimizarea tratamentului simptomatic.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examenul fizic (casetă 10) • Investigațiile paraclinice (casetă 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ palparea abdomenului, tușeul rectal; ✓ FCS anuală cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a bioptatului; ✓ irigoscopia; ✓ radiografia/TC cutiei toracice ✓ USG organelor cavității abdominal, spațiului retroperitoneal, bazinului. • Tratament simptomatic (analgice, antiemetice, opioide etc) în cazurile incurabile.

B.4. Nivelul de staționar

Descriere	Motivele	Pași
1. Spitalizarea	Tratamentul radical al pacienților cu CC reprezintă unica șansă de vindecare. Tratamentul complicațiilor CC este axat pe rezolvarea urgentă/amânată a stărilor de urgență chirurgicală (hemoragie, ocluzie intestinală decompensată, peritonită stercorală). Tratamentul paliativ este îndreptat spre ameliorarea calității vieții la pacienții cu CC inoperabil (Grad A, Nivel Ia și Ib).	<p>Criterii de spitalizare în secțiile IMSP Institutul Oncologic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cazurile de CC confirmate clinic/ paraclinic/endoscopic/morfologic și cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului CC la nivel raional sau municipal • Pacienții cu urgențe medico-chirurgicale (hemoragie, ocluzie intestinală acută, peritonită prin perforație de colon la nivelul tumorii sau diastatică), care nu au fost supuși tratamentului la nivel raional sau municipal. • La pacienții incurabili (st.IV) – la

		necesitate aplicarea derivațiilor intestinale externe/interne.
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de CC	<p><i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CC: vârsta de peste 50 de ani; istoricul medical familial (antecedentele heredo-colaterale); istoricul medical personal (Grad A, Nivel Ia și Ib).</p> <p>Pe baza <i>semnelor generale</i> (fatigabilitate, slăbiciune generală, anemie, scădere ponderală, lipsa poftei de mâncare etc.), <i>semnelor clinice de dereglări intestinale</i> (dureri în abdomen, dureri în rect, scaun instabil, garguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpatorie a tumorii întraabdominale etc.) și <i>semnelor clinice de concreștere în alte organe</i> (eliminări de gaze și fecale pe căile urinare sau din vagin la femei, vomă cu fecale, dureri lombare etc.) poate fi suspectat CC.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (casetă 10) • Investigațiile paraclinice (casetă 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ RRS sau FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a bioptatului; ✓ irigoscopia; ✓ radiografia cutiei toracice sau; ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, bazinului pentru excluderea metastazelor la distanță. ✓ markerii tumorali (CEA, CA 19-9); ✓ IRM a organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal în cazurile dubiilor referitor la rezecabilitatea tumorii; ✓ alte cercetări la indicații (FGDS; renograma izotopică; urografia intravenoasă; fibrobronhoscopia; laparoscopia etc.) și consultația specialiștilor (ginecolog, urolog etc.) <p>Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13)</p>
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul specific	Tratamentul CC constă în exereza tumorii în limitele securității oncologice, exereza Mt și Rc rezecabile, chimioterapie pre- și postoperatorie conform schemelor moderne de tratament (Grad A, Nivel Ia și Ib).	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratament radical conform stadiului CC (casetele 15.1, 15.2 și 15.3) - Tratament paliativ conform stadiului CC (casetele 15.1, 15.2 și 15.3)
4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supravegherea	La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medic de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

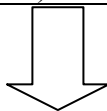
C 1.1. Algoritm diagnostic în CC

I. Suspectarea CC

Semnele generale (fatigabilitate, slăbiciune generală, anemie, scădere ponderală, lipsa poftei de mâncare etc.);

Semnele clinice de dereglări intestinale (dureri în abdomen, dureri în rect, scaun instabil, garguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpatorie a tumorii intraabdominale etc.);

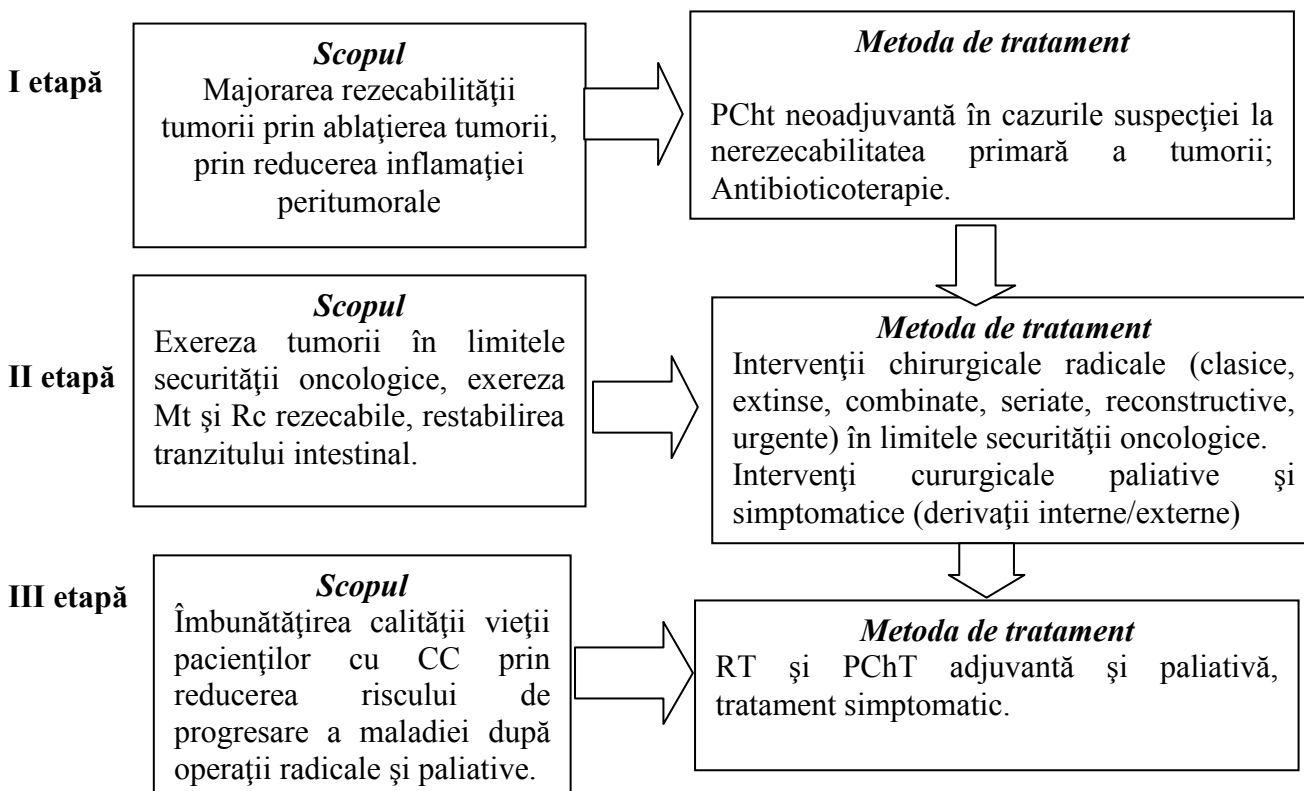
Semnele clinice de concreștere în alte organe (eliminări de gaze și fecale pe căile urinare sau din vagin la femei, vomă cu fecale, dureri lombare etc.)



II. Confirmarea diagnosticului de CC

1. Tușeul rectal, palparea abdomenului;
2. FCS/RRS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopatului;
3. Irigoscopia;
4. FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopatului;
5. USG ficatului, spațiului retroperitoneal, bazinului; USG transrectală a bazinului pentru aprecierea stadiului maladiei și gradului de răspândire;
6. TC/RMN a organelor cavității peritoneale, spațiului retroperitoneal, bazinului în cazurile dubiilor despre rezecabilitatea tumorii;
7. Radiografia/TC cutiei toracice;
8. Alte investigații (FGDS, renograma izotopică; urografia intravenoasă; fibrobronhoscopia; laparoscopia etc.) și consultația specialiștilor (ginecolog, urolog etc.) la indicații.

C 1.2. Algoritm de tratament al CC



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea CC:

CLASIFICAREA CLINICĂ TNM a CC (ediția a 8-a, anul 2017)

Notă: Clasificarea este valabilă numai pentru cancer verificat morfologic.

- **Categoria T - tumoarea primară:**

Criteriile:

TX – Nu sunt suficiente date pentru aprecierea extinderii tumorii primare.

T0 - Tumoarea primară nu este evidențiată.

Tis - Carcinom in situ: carcinom intramucozal, cu implicarea laminei proprii, dar fără extindere în stratul muscular al mucoasei.

T 1 - Tumoarea invadează stratul submucos, cu implicarea stratului muscular al mucoasei, dar fără extindere în muscularis propria;.

T 2 - Tumoarea invadează muscularis propria;.

T 3 - Tumoarea invadează prin muscularis propria țesuturile perirectale;

T 4 - Tumoarea invadează direct peritoneul visceral sau aderă la organele sau structurile adiacente;

T4a – Tumoarea invadează prin peritoneu visceral (include perforarea tumorii intestinului și invazia tumorii prin zone de inflamație pe suprafața peritoneului visceral);

T4b – Tumoarea direct invadează sau aderă la organele și structurile adiacente.

- **Categoria N - ganglionii limfatici regionali:**

Criteriile:

NX - Nodulii limfatici regionali nu pot fi evaluați.

N0 - Nu sunt metastaze în ganglionii limfatici regionali.

N1 - Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici regionali (tumorile la nivelul ganglionilor limfatici sunt de $\geq 0,2$ mm).

N1a - Metastaze în 1 ganglion limfatic regional.

N1b – Metastaze în 2-3 ganglioni limfatici regionali.

N1c - Metastaze ganglioni limfatici regionali lipsesc, însă se depistează celule tumorale (sateliți) în subserosa, mezenter sau în țesuturile perirectale/mezorectale și/sau regiunile neperitonizate pericoliche.

N2 - Metastaze în 4 și mai mulți ganglioni limfatici regionali:

N2a – Metastaze în 4-6 ganglioni limfatici regionali.

N2b – Metastaze în 7 și mai mulți ganglioni limfatici regionali.

Notă: Pentru apendicele vermiform ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterei ileocolice**.

Pentru cec ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterei ileocolice** și **arterei colice drepte**.

Pentru colonul ascendent ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterelor ileocolice, drepte colice și ramurii drepte a arterei colice medii**.

Pentru flexura hepatică a colonului ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterelor ileocolice, drepte colice și arterei colice medii**.

Pentru colonul transvers ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterei colice medii**.

Pentru flexura splenică a colonului ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterei colice medii și colice stângi**.

Pentru colonul descendent ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterelor colice stângi, sigmoidiene și arterei mezenterice inferioare**.

Pentru colonul sigmoid ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **pericolici** și ganglionii dispuși pe traectul **arterelor sigmoidiene, rectală superioară (hemoroidală) și arterei mezenterice inferioare**.

Pentru jonctiunea rectosigmoidiană ganglionii limfatici regionali sunt considerați ganglionii *pericolici* și ganglionii dispuși pe traectul *arterelor sigmoidiene, rectală superioară (hemoroidală) și arterei mezenterice inferioare*.

Alți ganglionii limfatici afectați sunt considerați metastaze la distanță (categoria M).

• **Categoria M - metastaze la distanță:**

Criteriile:

MX - Nu sunt date suficiente pentru stabilirea metastazelor la distanță.

M0 - Nu există metastaze îndepărtate depistate prin examinări imagistice etc.; nu se evidențiază metastaze la distanță în alte organe/localizări (Această categorie nu este atribuită de patomorfologi).

M1 – Metastaze în unul sau mai multe organe/localizări la distanță sau metastaze peritoneale:

M1a - Metastaze în 1 organ/localizare la distanță, dar fără metastaze peritoneale.

M1b - Metastaze în două sau mai multe organ/localizare la distanță, dar fără metastaze peritoneale.

M1c - Metastaze identificate pe suprafața peritoneului cu sau fără metastaze în alte organe/localizări.

CLASIFICAREA PATOMORFOLOGICĂ pTNM

Categoriile pT, pN și pM corespund categoriilor T, N și M. Histologic trebuie cercetați 12 și mai mulți ganglionii limfatici regionali. Dacă ganglionii limfatici cercetați nu sunt afectați metastatic, însă numărul lor este mai mic, atunci categoria N este clasificată ca pN0.

GRUPAREA PE STADII (AJCC):

T	N	M	Stadiul
Tis	N0	M0	0
T1 - T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1 – T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2 – T3	N2a	M0	IIIB
T1 – T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3 – T4a	N2b	M0	IIIC
N4b	N1-2	M0	IIIC
Orice T	Orice N	M1a	IVA
Orice T	Orice N	M1b	IVB
Orice T	Orice N	M1c	IVC

TIPURILE HISTOPATOLOGICE:

- Adenocarcinom *in situ*
- Adenocarcinom
- Carcinom medular
- Carcinomul mucinos (tipul coloidal; > 50% de mucină extracelulară)
- Carcinom cu celule „inel-cu-pecete”
- Carcinom cu celule scuamoase (epidermoid)
- Carcinom adenoscuamos
- Carcinom neuroendocrin cu grad înalt de diferențiere (cu celule mari, cu celule mici)
- Carcinom nediferențiat
- Carcinom nespecificat (NOS)

CLASIFICAREA WHO:

- 8140 - Adenocarcinom *in situ*
- 8140 - Adenocarcinom
- 8510 - Carcinom medular
- 8480 - Carcinomul mucinos (tipul coloidal; > 50% de mucină extracelulară)
- 8490 - Carcinom cu celule „inel-cu-pecete”
- 8070 - Carcinom cu celule scuamoase (epidermoid)
- 8560 - Carcinom adenoscuamos
- 8041 - Carcinom neuroendocrin cu celule mici
- 8013 - Carcinom neuroendocrin cu celule mari
- 8020 - Carcinom nediferențiat
- 8010 - Carcinom nespecificat (NOS)

REGISTRUL DE DATE VARIABILE COLECTATE:

1. Răspândirea tumorii;
2. Nivelul CEA: preoperator nivelul sanguin este înregistrat în nanograme pe mililitru cu fixare zecimală de cinci cifre (XXXX.X ng/ml);
3. Scorul regresiei tumorale;
4. Marginile circumferinței rezecției;
5. Invazia limfovaculară;
6. Invazia perineurală;
7. Instabilitatea microsatelită;
8. Mutațiile KRAS și NRAS;
9. Mutația BRAF.

GRADUL HISTOLOGIC DE DIFERENȚIERE:

GX - Gradul nu este posibil de evaluat;
G1 – Diferențiere înaltă;
G2 – Diferențiere moderată;
G3 – Diferențiere slabă;
G4 – Nediferențiat.

C.2.2. Factorii de risc pentru CC

Caseta 2. Factori de risc.

- **Vârsta.** Riscul de apariție a CC crește considerabil după vârsta de 50 de ani. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu acest tip de cancer au peste 50 de ani, odată cu înaintarea în vârstă riscul crescând exponențial
- **Istoricul medical familial (antecedentele eredo-colaterale).** Persoanele care au o rudă de gradul întâi (parinți, frați, surori, copii), cu CC sau CCR, au un risc crescut de a dezvolta și ei boala. De asemenea riscul de apariție a tumorii este corelat cu vârsta la care aceasta a fost diagnosticată la membrii familiei. Un istoric familial cu risc extrem de crescut pentru apariția CC, este caracterizat prin următoarele:
 - cel puțin 3 cazuri de CC/CCR în familie, dintre care cel puțin un caz este o rudă de gradul întâi (parinte, frate, sora);
 - CC/CCR familial, diagnosticat în două generații succesive (tata/mamă-fiu/fiică);
 - CC/CCR la o rudă de gradul întâi, apărut înaintea vârstei de 50 de ani.Exista 2 afecțiuni familiale, cu determinare genetică, care cresc riscul de apariție a CC: **polipoza adenomatoasă familială** și **cancerul ereditar colonic nonpolopozic**. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu aceste 2 afecțiuni, dezvoltă la un moment dat CC/CCR, de aceea este importantă efectuarea controalelor medicale regulate și tratamentul acestor afecțiuni, pentru a oferi un prognostic

cât mai favorabil.

- **Istoricul medical personal.** Riscul de a dezvolta CC crește în următoarele situații:
 - istoric personal pozitiv pentru neoplasm colorectal;
 - istoric personal pozitiv pentru alte tipuri de neoplasme, precum, cancerul ovarian, cancerul de endometru sau de san;
 - polipi intestinali, rezecați sau nerezecați;
 - diagnostic de polipoză familială;
 - boala Crohn sau colita ulcero-hemoragică, cu evoluție îndelungată (mai mult de 10 ani);
 - radioterapia abdomenului și pelvisului.
- **Alimentatia.** Persoanele cu o alimentație bogată în calorii, predominant proteică sau lipidică (în special lipide de origine animala), dietele sarace în calciu, cresc riscul apariției cancerului colonic [11, 12, 13].
- **Fumatul.** Studiile medicale au arătat că fumatul (în special consumul exagerat de tutun), crește riscul de neoplasm colonic.
- **Activitatea fizica.** Sedentarismul, lipsa exercițiului fizic regulat, asociate deseori și cu obezitatea, cresc riscul apariției CC.
- **Greutatea corporala.** Persoanele supraponderale au un risc crescut de a dezvolta CC. Persoanele cu exces de țesut adipos abdominal (obezitate de tip masculin), au un risc mai mare de apariție a cancerului decât persoanele cu țesut adipos excesiv reprezentat la nivelul bazinului și coapselor (obezitatea de tip feminin).
- **Consumul de alcool.** Persoanele care consumă mai mult de 2 băuturi alcoolice zilnic (în special țarie) au un risc crescut pentru neoplasmul colonic.

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 3. Profilaxia primară

- păstrarea unei greutate normale;
- alimentația sănătoasă: consumul unei varietăți cât mai mari de alimente bogate în fibre vegetale, în special fructe, legume, pește și cereale, reducerea cantității de grăsimi de origine animală;
- utilizarea suplimentelor alimentare cu acid folic și calciu;
- reducerea cantității de alcool consumate;
- abandonul fumatului;
- activitatea fizică dozată vârstei.

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 4. Profilaxia secundară

- test de sângerare ocultă (FOBT/FIT) - anual sau
 - tranzit baritat - o dată la 5 ani sau
 - FCS - o dată la 5 ani.
 - tratamentul chirurgical și medicamentos al maladiilor precanceroase și de fond (polipii rectocolici, colită ulcerativă, maladia Crohn, fisurile anale cronice etc.).
- Notă.* Persoanele din grupul cu risc înalt pentru CC (caseta 5) necesită efectuarea anuală a FCS.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Grupul de risc de dezvoltare al CC:

- **Grupul cu risc redus** include persoanele de peste 50 de ani cu anamneza ereditară negativă. Acest contingent necesită efectuarea testului de sângerare ocultă și tușeului rectal anual și FCS sau tranzitul baritat fiecare 5 ani.
- **Grupul cu risc mediu** include persoanele de toate vârstele, care au una sau câteva rude bolnave de CC. În acest grup testul de sângerare ocultă și tușeul rectal anual, FCS sau tranzitul baritat fiecare 5 ani este recomandat de la vârsta de 40 de ani.
- **Grupul cu risc înalt** include pacienții de toate vârstele cu polipoză familială și cu cancer ereditar colonic nonpolopozic. De asemenea în acest grup se includ pacienții cu colită ulcerativă și maladia Crohn. Acest contingent de pacienți necesită FCS totală anual de la vârsta de până la 40 ani [15].

Notă. Acest program de screening este recomandat din 1999 de Asociația Proctologică Americană.

C.2.5. Conduita pacientului cu CC

Caseta 6. Obiectivele procedurilor de diagnostic în CC

- Confirmarea diagnosticului de CC;
- Stabilirea stadiului și gradului de răspândire a CC;
- Aprecierea rezecabilității tumorii primare și/sau Mt loco-regionale și la distanță.

Caseta 7. Procedurile de diagnostic în CC

- Anamnestic
- Examenul clinic
- Cercetarea rectului și colonului
- Cercetarea organelor eventual implicate în procesul tumoral primar sau Mt la distanță.

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 8. Întrebările ce trebuie examinate la suspecția CC

- Depistarea *semnelor generale* (slăbiciune, fatigabilitate, dispnee la efort fizic, vertijuri, palpitații, pierdere ponderală, inapetență, febră etc.);
- Depistarea *semnelor clinice de dereglări intestinale* (dureri în abdomen, scaun instabil, accentuarea peristaltismului, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpatorie a tumorii intraabdominale, senzația de defecare incompletă etc.);
- Depistarea *semnelor clinice de concreștere în alte organe* (eliminări de gaze și fecale pe căile urinare sau din vagin la femei, vomă cu fecale, dureri lombare etc.);
- Depistarea factorilor de risc pentru CC (caseta 2).

Caseta 9. Recomandări pentru evaluarea cauzei CC

- Determinarea factorilor de risc pentru dezvoltarea CC (caseta 2)

C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 10. Datele obiective în CC:

- Semne clinice ale sindromului dereglărilor generale (paliditatea, icterul tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex, febra etc.);
- Semne clinice ale tumorii palpabile în abdomen sau rect/vagin (localizarea tumorii, mobilitatea, dimensiunile, consistența);
- Semnele tulburării tranzitului intestinal (asimetria și balonarea abdomenului, zgomote hidroaerice, accentuarea peristaltismului, rigiditatea peretelui abdominal la palpare, semnul Vahl etc.)

C.2.5.3. Investigații paraclinice

Caseta 11. Investigațiile în CC

Investigații pentru confirmarea CC (investigații obligatorii):

- RRS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopstatului;
- Irigoscopia;
- FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopstatului.

Investigații recomandate (pentru evaluarea stării generale a pacientului în plan de tratament):

- analiza generală a sângelui;
- analiza generală a urinei;
- analiza biochimică a sângelui (proteina generală, albumina, ureea, creatinina, bilirubina, glicemia, ALT, AST, fosfataza alcalină);
- coagulograma (TTPA, fibrinogen, timpul de coagulare, protrombina, TAR)+ ionograma (Natriu, Kaliu, Calciu, Fier);
- grupul sanguin și Rh-factorul;
- testarea sângelui la infecțiile transmisibile prin sânge (HBsAg, HIV-infecție, lues);
- ECG;
- spirometria.

Investigații suplimentare speciale (pentru determinarea operabilității tumorii și Mt la distanță):

- USG ficatului, spațiului retroperitoneal, bazinului; USG transrectală a bazinului pentru aprecierea stadiului maladiei și gradului de răspândire;
- TC a organelor cavității peritoneale, spațiului retroperitoneal, bazinului în cazurile dubiilor despre rezecabilitatea tumorii;
- Microradiografia/radiografia cutiei toracice;
- Alte investigații (FGDS, renograma izotopică; urografia intravenoasă; fibrobronhoscopia; laparoscopia etc.) și consultația specialiștilor (ginecolog, urolog etc.) la indicații.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al CC:

- Polipii, polipoza colică
- Boala hemoroidală și fisura anală
- Boala Crohn
- Rectocolita ulcerohemoragică
- Diverticuloza colonică
- Plastronul apendicular
- Colita ischemică și colita radică, angiodisplazia colonică
- Colonul iritabil

Caseta 13. Momente cheie în diagnosticul diferențial

În cazul oricărei suspexții de afecțiune tumorală sau netumorală a rectului și colonului, datele subiective și obiective (fizicale) nu sunt suficiente pentru a diferenția CC de alte maladii, în toate cazurile fiind recomandat următorul algoritm de cercetare: tuseul rectal – RRS cu biopsie – irigografia – FCS cu biopsie. Aceste metode nu sunt competitive, ci complementare și necesită efectuate în toate cazurile suspecte.

- Polipii, polipoza rectocolică

- ✓ Diferențierea finală între polipii rectocolici și CC se efectuează numai pe baza FCS și examinării histologice a biopstatelor sau polipilor excizați endoscopic, deoarece polpii rectocolici (în special cei adenomatoși) sunt considerați drept maladie precanceroasă obligatorie, iar momentul malignizării polipului nu poate fi prezis prin examenul endoscopic.

➤ **Boala hemoroidală și fisura anală**

- ✓ Examinarea locală (tușeul rectal) și endoscopică (RRS și FCS) cu excluderea altor afecțiuni colonice, tabloul clinic și endoscopic al bolii hemoroidale sau fisurii anale.
- ✓ Fisurile anale cronice necesită excizie cu cercetarea morfologică a pieselor, riscul malignizării fiind semnificativ.

➤ **Boala Crohn**

- ✓ Irigografia cu dublu contrast evidențiază scurtarea și rigiditatea colonului care are aspect de „țevă”, ulceratii superficiale (afte) și fistule, ratatinarea asimetrică a mezoului colonului, îngustarea lumenului, aceste afecțiuni fiind segmentare.
- ✓ Examenul endoscopic (RRS și FCS) evidențiază afecțiuni ulceroase și aftoase pe mucoasa normală sau inflamată, ulcere fisurate, relief de „caldarâm”, stenoizarea lumenului, aceste afecțiuni sunt segmentare și nu afectează de obicei rectul.
- ✓ Examenul histologic al biopstatelor evidențiază infiltrare limfocitară transmurală, repartizată neuniform, focare de hiperplazie limfoidă, fibroza tuturor straturilor peretelui intestinal, fisuri și granuloame epitelioidice în stratul submucos, uneori abcese ale criptelor, păstrarea celulelor caliciforme în mucoasa colonului.

➤ **Rectocolita ulcerohemoragică (RCUH)**

- ✓ Irigografia cu dublu contrast în formele medii și grave evidențiază pierderea haustrației colonului, în special colonului stâng, ulceratiile care dau uneori aspect de „buton de cămașă”, sau pseudopolipii care dau uneori mici imagini lacunare. În formele ușoare aspectul radiologic poate fi normal.
- ✓ Examenul endoscopic (RRS și FCS) evidențiază mucoasa opacă, cu aspect granular și senzația vizuală de „mucoasă uscată”, care sângerează spontan sau la cea mai mică atingere, sunt prezente ulceratii de diferite dimensiuni, alternând cu pseudopolipi. Există zone de mucoasă acoperite cu un exudat muco-purulent. Aceste afecțiuni au un caracter continuu și se răspândesc proximal de la rect.
- ✓ Examenul histologic al biopstatelor evidențiază infiltrare cu celule polimorfonucleare, cu leucocite, repartizată uniform în limitele mucoasei, practic permanent abcese ale criptelor, reducerea numărului de celule caliciforme în mucoasa colonului.
- ✓ Existența RCUH cu durata de mai mult de 10 ani impune efectuarea anuală a FCS cu prelevarea biopsiei din sectoarele suspecte, riscul dezvoltării CC pe fundalul RCUH fiind majorat.

➤ **Diverticuloza colonică**

- ✓ Irigografia cu dublu contrast evidențiază unice sau multiple „nișe” în diferite porțiuni colonice, cu reținerea substanței de contrast.
- ✓ Examenul endoscopic (RRS și FCS) evidențiază orificiul/orificiile diverticulare.

➤ **Plastronul apendicular**

- ✓ Existența în anamneză a episoadelor de apendicită pledează în favoarea plastronului apendicular.
- ✓ Diferențierea definitivă se bazează pe cercetarea endoscopică totală (FCS) a colonului.
- ✓ Tratamentul antibacterian și antiinflamator soldat cu ameliorarea stării pacientului nu poate fi considerat criteriu definitiv de diferențiere, adesea doar intervenția chirurgicală fiind soluția unică de diagnostic și tratament (de exemplu – tumoarea malignă a apendicelui însoțită de component inflamator).

- **Colita ischemică și colita radică, angiodisplazia colonică**
 - ✓ Prezența unuia dintre factorii predispozanți: RT în anamneză, vârsta înaintată, ateroscleroza, insuficiența sau aritmiile cardiace, intervențiile chirurgicale pentru anevrisme ale aortei abdominale, șunt aorto-iliac, administrarea de vasopresină, cocaină, contraceptive orale.
 - ✓ Debutul acut al maladiei fără anamneză caracteristică CC.
 - ✓ Adesea diagnosticul preoperator este extrem de dificil, mai ales în condiții de urgență (când explorarea endoscopică a unui colon nepregătit nu este posibilă) și doar intervenția chirurgicală este soluția unică de diagnostic și tratament.
- **Colonul iritabil, sindromul colonului iritabil (SCI)**
 - ✓ Acest sindrom nu are substrat organic și diagnosticul se face prin eliminarea altor afecțiuni digestive. Pentru aceasta, au fost definite criteriile de diagnostic pentru SCI și pentru alte tulburări digestive functionale (de exemplu, criteriile de la Roma). Conform acestor criterii, prezența unor semne și simptome este obligatorie pentru diagnosticul de colon iritabil. Cel mai important simptom este durerea și disconfortul abdominal pe o perioadă de cel puțin 12 săptămâni. Două din următoarele semne trebuie să fie de asemenea prezente:
 - modificări în frecvența și consistența scaunelor;
 - senzație imperioasă de defecare, urmată de senzația de evacuare incompletă;
 - prezența de mucus în scaune;
 - balonare sau distensie abdominală.
 - ✓ Efectuarea FCS totale și excluderea altor afecțiuni colonice pledează pentru diagnosticul de SCI.

C.2.5.5. Criterii de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare a pacienților cu CC

- Diagnosticul de CC stabilit clinic și paraclinic, verificat radiografic, endoscopic și morfologic.
- Diagnosticul de polipi/polipoză rectocolică stabilit clinic și paraclinic, verificat imagistic, endoscopic și morfologic, când înlăturarea endoscopică în condiții de ambulator este imposibilă.
- Urgențele medico-chirurgicale cu suspjecție la CC.
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului.
- Spitalizarea și tactica de tratament va fi concretizată prin comisia multidisciplinară în componență chirurgului-proctolog, radioterapeutului și chimioterapeutului. În componență pot fi incluși alți specialiști: imagist, endoscopist, gastrolog, ginecolog etc.

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 15.1. Principiile de tratament radical în CC.

- Scopul tratamentului radical în CC constă în vindecarea pacientului prin înlăturarea tumorii maligne colonice în limitele țesuturilor normale, conform standartelor mondiale moderne de tratament în CC.
- Metoda principală de tratament radical în CC este cea chirurgicală, care este posibilă în 60-75% cazuri (peste 70% din tumorile colonului pot fi înlăturate, în circa 10-15% cazuri fiind efectuate rezecții/extirpări multiviscerale).

Principiile operațiilor radicale:

- marginile distală și proximală ale rezecției intestinului trebuie să fie la o distanță suficientă de la tumoră – minimum 5,0 cm de la marginile vizibile ale tumorii pe piesa postoperatorie nefixată;
- în bloc cu tumora trebuie să fie înlăturat mezoul cu toți ganglionii limfatici regionali de la originea vaselor sanguine ce alimentează porțiunea afectată tumoral a colonului (caseta 1);
- examenului histologic trebuie supuși nu mai puțin de 12 ganglioni limfatici regionali;
- volumul și caracterul intervenției chirurgicale depind de o complexitate de factori, principalii fiind localizarea tumorii, gradul de răspândire al procesului tumoral, prezența și gradul manifestării

complicațiilor maladii de bază, maladiile coexistente, vârsta și starea generală a pacientului.

Criteriile operațiilor radicale:

- concluzia histopatologică despre lipsa creșterii/invaziei tumorale în marginile distală și proximală ale rezecției, de asemenea pe circumferința segmentului de colon rezecat;
- înlăturarea tumorii în bloc cu mezoul, toți ganglionii limfatici regionali și țesuturile/organele adiacente în cazul tumorilor local răspândite.

În cazul CC este indicată intervenția chirurgicală radicală care vizează înlăturarea tumorii în bloc cu stațiile principale de colecție limfatică (casetă 1):

- În cazul localizării tumorii în partea dreaptă a colonului (apendicele vermiform, cecul, colonul ascendent, flexura hepatică, treimea proximală a colonului transvers) este indicată **hemicolectomia dreaptă**, care constă în înlăturarea a 10-15 cm din ileonul terminal, a cecului cu apendicele vermiform, colonului ascendent și treimii proximale a colonului transvers cu toți ganglionii limfatici regionali. În cazul localizării tumorii în apendice, cec, colon ascendent sunt secționare și ligaturate arterele ileocolică, colică dreaptă și ramura dreaptă a arterei colice medii. Artera colică dreaptă este secționată și ligaturată suplimentar la arterele sus-menționate în cazul localizării tumorii în flexura hepatică și treimea proximală a colonului transvers. Continuitatea intestinală în lipsa contraindicațiilor (ocluzie intestinală sub-, decompensată) se restabilește prin ileotransversoanastomoză în diverse variante (termino-terminală, latero-terminală, latero-laterală) aplicată manual sau mecanic (stapler) anti- sau izoperistaltic;
- **Rezecția segmentară a colonului transvers** este posibilă în cazul tumorilor mici localizate în treimea medie a colonului transvers. Se înlătură colonul transvers cu mezoul și ganglionii limfatici regionali, omentul mare. Artera colică medie este secționată și ligaturată la originea sa de la artera mezenterică superioară. Continuitatea intestinală în lipsa contraindicațiilor (ocluzie intestinală sub-, decompensată) se restabilește prin anastomoză termino-terminală aplicată manual sau mecanic (stapler). În cazurile dubioase se efectuează **colonectomia subtotală**.
- În cazul localizării tumorii în partea stângă a colonului (treimea distală a colonului transvers, flexura lienală, colonul descendent, partea proximală a colonului sigmoid) este indicată **hemicolectomia stângă**. Se înlătură treimea distală a colonului transvers, flexura lienală, colonul descendent și partea proximală a colonului sigmoid cu mezoul și ganglionii limfatici regionali de pe traectul ramurii stângi a arterei colice medii, arterelor colice stângi și sigmoidiene superioare. Continuitatea intestinală în lipsa contraindicațiilor (ocluzie intestinală sub-, decompensată) se restabilește prin transverso-sigmoanastomoză termino-terminală aplicată manual sau mecanic (stapler).
- **Rezecția segmentară a colonului sigmoid** este indicată doar în cazul tumorilor situate în porțiunea medie a sigmoidului. Se înlătură sigmoidul cu mezoul și ganglionii limfatici regionali de pe traectul arterelor sigmoidiene cu limfodisecție adecvată localizării tumorii. Continuitatea intestinală în lipsa contraindicațiilor (ocluzie intestinală sub-, decompensată) se restabilește prin anastomoză în diverse variante (termino-terminală, latero-terminală, latero-laterală) aplicată manual sau mecanic (stapler).
- **Rezecția anterioară** a joncțiunii rectosigmoidiene/sigmoidului distal (tip Dixon) cu formarea anastomozei mecanice (stapler) sau manuale este indicată în tumorile localizate în sigmoidul distal sau joncțiunea rectosigmoidiană. Se înlătură treimea distală a colonului sigmoid, joncțiunea rectosigmoidiană, treimea superioară/medie a rectului cu mezoul și ganglionii limfatici regionali de pe traectul arterelor sigmoidiene, mezenterice inferioare și rectale superioare.
- **Rezecția abdomino-endoanală** a joncțiunii rectosigmoidiene/sigmoidului distal (operația Babcock, Chiricuță-Mandache, Holdin-Petrov) cu telescoparea colonului sigmoid/ascendent/ transvers/ascendent în canalul anal și formarea anastomozei coloanale este indicată în tumorile localizate în sigmoidul distal sau joncțiunea rectosigmoidiană, când aplicarea anastomozei primare este riscantă sau imposibilă (ocluzie intestinală sub- și decompensată, perforația tumorii cu peritonită localizată/generalizată stercorală, hipoprotein- și/sau hipoalbuminemie, diabet zaharat în forme grave etc.). Se înlătură treimea distală a colonului sigmoid, joncțiunea recto-sigmoidiană, treimea superioară/medie a rectului cu

mezoul și ganglionii limfatici regionali de pe traectul arterelor sigmoidiene, mezenterice inferioare și rectale superioare.

- În cazul tumorilor primar-multiple sincrone intestinale, adenomatozei multiple și difuze sunt indicate operațiile combinate și extinse în diverse variante cu înlăturarea tumorilor în conformitate cu principiile oncologice descrise anterior, volumul fiind extins până la **colonectomia subtotală/totală**.
- **Rezecțiile obstructive** (HCED, HCES, colectomia subtotală/totală, rezecția colonului transvers, sigmoid și joncțiunii rectosigmoidiene - operația tip Hartmann) sunt impuse de complicațiile procesului tumoral (ocluzie intestinală sub- și decompensată, hemoragie, abcese paratumorale, perforații de intestin etc.). De asemenea în aceste cazuri se efectuează **operații seriate** (tip Цейдлер-Schloffer), cu amânarea rezecției curative de intestin și eventuala restabilire în diferit termen de timp (1-12 luni) a continuității intestinale prin operații reconstructive. De asemenea în aceste cazuri este frecvent indicată aplicarea dializei peritoneale, după sanarea și lavajul cavității peritoneale.
- În cazul invaziei în organele și țesuturile adiacente (uter, anexe, stomac, ficat, uretere, spațiul retroperitoneal etc.) sunt practicate **rezecțiile multiviscerale**, care constau în înlăturarea tumorii în bloc cu mezoul, toți ganglionii limfatici regionali și țesuturile/organele adiacente invadate tumoral și **operațiile extinse**, când volumul operației este mai mare decât volumul standard.

Notă. La pacienții vârstnici, cu maladii concomitente/preexistente severe, cu starea generală deteriorată sunt posibile ca excepție **intervenții chirurgicale economice** (rezecția cuneiformă sau segmentară a sigmoidului, colonului transvers, unghiului ileocecal, flexurii hepatice și lienale).

Caseta 15.2. Schemele de tratament al pacienților cu CC în raport cu stadiul maladiei

Stadiul 0

Intervenție chirurgicală:

- polipectomie endoscopică cu examenul histologic
- laparotomie, colotomie, excizia tumorii
- rezecția porțiunii afectate de intestin cu examenul histologic

Notă. În lipsa contraindicațiilor (obezitate, ocluzie intestinală sub- și decompensată, antecedente chirurgicale abdominale) sunt posibile operații radicale minim invazive (laparoscopice sau laparoscopic asistate).

Supraveghere.

Stadiul I

Intervenție chirurgicală:

- HCED
- Rezecția colonului transvers
- HCES
- Rezecția colonului sigmoidian
- Colectomie subtotală
- Colectomie totală
- Laparotomie, colostomie (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer)
- Toate operațiile enumerate mai sus efectuate în regim urgent
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate obstructiv
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate cu dializă peritoneală
- Toate operațiile enumerate mai sus extinse, combinate cu înlăturarea organelor și structurilor implicate în procesul tumoral

Notă. În lipsa contraindicațiilor (obezitate, ocluzie intestinală sub- și decompensată, antecedente chirurgicale abdominale) sunt posibile operații radicale minim invazive (laparoscopice sau laparoscopic asistate).

Supraveghere.

Stadiul II

Intervenție chirurgicală:

- HCED
- Rezecția colonului transvers
- HCES
- Rezecția colonului sigmoidian
- Colectomie subtotală
- Colectomie totală
- Laparotomie, colostomie (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer)
- Toate operațiile enumerate mai sus efectuate în regim urgent
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate obstructiv
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate cu dializă peritoneală
- Toate operațiile enumerate mai sus extinse, combinate cu înlăturarea organelor și structurilor implicate în procesul tumoral

Notă. În lipsa contraindicațiilor (obezitate, ocluzie intestinală sub- și decompensată, antecedente chirurgicale abdominale) sunt posibile operații radicale minim invazive (laparoscopice sau laparoscopic asistate).

Supraveghere.

Stadiul III

Intervenție chirurgicală:

- HCED
- Rezecția colonului transvers
- HCES
- Rezecția colonului sigmoidian
- Colectomie subtotală
- Colectomie totală
- Laparotomie, colostomie (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer, tip Mikulicz)
- Toate operațiile enumerate mai sus efectuate în regim urgent
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate obstructiv
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate cu dializă peritoneală
- Toate operațiile enumerate mai sus extinse, combinate cu înlăturarea organelor și structurilor implicate în procesul tumoral

Notă. În lipsa contraindicațiilor (obezitate, ocluzie intestinală sub- și decompensată, antecedente chirurgicale abdominale) sunt posibile operații radicale minim invazive (laparoscopice sau laparoscopic asistate).

Supraveghere.

Stadiul IV

Intervenție chirurgicală:

- în majoritatea cazurilor – paliativă (derivații interne sau externe)
- în cazul tumorilor rezecabile – operații paliative (combinate, extinse) în volum radical cu caracter citoreductiv sau cu înlăturarea simultană/amânată a metastazelor solitare la distanță

Supraveghere.

Tratament simptomatic.

Caseta 15.3. Principiile de tratament paliativ în CC:

Tratamentul paliativ este îndreptat spre ameliorarea calității vieții și spre majorarea supraviețuirii pacienților incurabili (stadiul IV).

• **Tratament chirurgical:**

- În cazul răspândirii procesului tumoral asupra organelor și țesuturilor adiacente, sunt indicate operațiile combinate și extinse cu caracter paliativ, dar de volum radical, cu înlăturarea în bloc unic cu tumora a organului (structurii) afectate. În cazul prezenței metastazelor unice (solitare) la distanță (ovare, ficat, pulmoni, creier etc.) este indicată înlăturarea lor paliativă simultană/amânată cu operația pe intestin.

- În cazul tumorilor colonice local rezecabile cu multiple metastaze la distanță sunt indicate operațiile de rezecție paliativă a porțiunii afectate de intestin cu/fără restabilirea continuității intestinale, volumul operației fiind determinat de starea generală și vârsta pacientului, gradul ocluziei intestinale, patologiile co- și preexistente etc.

- În cazul tumorilor colonice local nerezecabile și/sau în cazul multiplexelor metastaze la distanță sunt indicate operațiile simptomatice/paliative (derivații interne - anastomoze de ocolire - sau externe-colostomii).

• **PChT sistemică:** Pacienții cu stadiul IV (orice T orice N M1) al CC necesită PChT sistemică, care poate fi efectuată conform diferitor scheme (caseta 15.4).

• **Tratament simptomatic.**

Caseta 15.4. Principiile de PChT în CC:

Criteriile de spitalizare în secțiile specializate de Chimioterapie:

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific (chimioterapie, tratament hormonal);
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific;
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate);
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.

Indicații pentru chimioterapie:

- În calitate de tratament neoadjuvant în perioada preoperatorie în stadiile II și III (până la 6 cure);
- Ca tratament adjuvant în stadiile II (G3-4, T4b, Rx, R1, LV1, Pn1) și III (6 cicluri);
- În formele avansate;
- În formele recidivate;
- La pacienții cu metastaze hepatice pe cale intraarterială;
- La pacienții cu metastaze hepatice - chimioembolizare intrahepatică;
- Ca tratament adjuvant după metastazectomie hepatică sau pulmonară;
- Ca tratament neoadjuvant în cazul metastazelor hepatice.

Selectarea chimioterapiei:

- Chimioterapia bolii recidivate și metastatice:
 - Mayo: Calcium folinate* 20mg/m² i.v. 1-5zi + 5FU 425mg/m² i.v. 1-5zi, fiecare 3-4 săptămâni
 - LFP: CCNU 80mg/m² per os 1zi + 5FU 400mg/m² i.v. 1-3zi + Cisplatinum 120mg/m² i.v. 4zi fiecare 5-6 săptămâni;
 - MLF: Mitomycinum* 10mg/m² i.v. 1zi + Calcium folinate* 30mg/m² i.v. 2-5zi + 5FU 425mg/m² i.v. 2-5 zi, fiecare 4 săptămâni;
 - Capecitabinum 2500mg/m² per os 14 zile, fiecare 3 săptămâni;
 - Oxaliplatinum 130mg/m² i.v. fiecare 3 săptămâni;
 - Tegafurum 1200-1600mg per os zilnic;
 - Irinotecanum 350mg/m² i.v., fiecare 3 săptămâni
 - Raltitrexedum* 3mg/m² i.v., fiecare 3 săptămâni
 - Bevacizumabum 5mg/kg i.v., fiecare 2 săptămâni

- Cetuximabumum 400mg/m² i.v. doza inițială, apoi 250mg/m² i.v. fiecare săptămână
- FOLFOX (modificat): Calcium folinate* 20mg/m² i.v. 1-5zi + 5FU 425mg/m² i.v. 1-5zi + Oxaliplatinum 85-130mg/m² i.v., fiecare 3-4 săptămâni;
- XELOX: Capecitabinum 2500mg/m² per os 14 zile + Oxaliplatinum 85-130mg/m² i.v., fiecare 3-4 săptămâni;
- XELOX + Bevacizumabum : Capecitabinum 2500mg/m² per os 14 zile + Oxaliplatinum 85-130mg/m² i.v., fiecare 3-4 săptămâni + Bevacizumabum 5mg/kg i.v., fiecare 2 săptămâni;
- XELIRI: Capecitabinum 2000mg/m² per os 1-14zi + Irinotecanum 100mg/m² i.v. 1, 8zi, fiecare 3-4 săptămâni;
- XELIRI + Bevacizumabum : Capecitabinum 2000mg/m² per os 1-14zi + Irinotecanum 100mg/m² i.v. 1, 8zi, fiecare 3-4 săptămâni + Bevacizumabum 5mg/kg i.v., fiecare 2 săptămâni;
- Irinotecanum + Cetuximabum: Irinotecanum 100mg/m² i.v. 1, 8zi, fiecare 3-4 săptămâni + Cetuximabum 400mg/m² i.v. doza inițială, apoi 250mg/m² i.v., fiecare săptămână;
- IROX: Irinotecanum 200mg/m² i.v. 1 zi + Oxaliplatinum 85mg/m² i.v. 1 zi, fiecare 3-4 săptămâni.

□ **Chimioterapia adjuvantă:** se recomandă aplicarea regimurilor Mayo, FOLFOX, Capecitabinum, XELOX (6 cure).

□ **Chimioterapia neoadjuvantă:** se recomandă aplicarea regimurilor Mayo, FOLFOX +/- Bevacizumabum , Capecitabinum, XELOX, XELOX + Bevacizumabum , XELOX + Cetuximabum, XELIRI +/- Bevacizumabum , IROX +/- Bevacizumabum , XELIRI +/- Cetuximabum, IROX +/- Cetuximabum (până la 6 cure).

Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice:

Capecitabinum – se va administra peroral 2 ori pe zi cu 30 min. după mâncare în prize egale;

Oxaliplatinum– se va administra intravenos în 400 ml ser fiziologic de glucoză sub formă de perfuzie timp de 2-6 ore cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT₃) și corticosteroizi;

Irinotecanum – se va administra intravenos în ser fiziologic sub formă de perfuzie nu mai repede de 30 min;

Bevacizumabum – se va administra intravenos în 100-250 ml ser fiziologic de clorură de natriu sub formă de perfuzie cu durata de 90 min. prima perfuzie, apoi - 60 min. și 30 min;

Cetuximabum – se va administra intravenos în 400 ml ser fiziologic de clorură de natriu sub formă de perfuzie cu durata 2 ore 1 zi, apoi timp de o oră fiecare săptămână;

Cisplatinum – se va administra pe fon de hiperhidratare (prehidratare – până la 1l de ser fiziologic de clorură de natriu, posthidratare – până la 1l de ser fiziologic de clorură de natriu) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT₃) și corticosteroizi;

Tegafurum– se va administra peroral în 2-3 prize, nu mai mult de 2g pe zi, doza sumară nu va depăși 30-40g.

Raltitrexedum* – se va administra intravenos în ser fiziologic sub formă de perfuzie de 15 min.

Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros:

Metodele de evaluare: subiective, fizicale (vizuală, palpate, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, izotopice, biochimice.

Criteriile de evaluare:

Eficacitatea nemijlocită:

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).
2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros.

Se va efectua conform recomandărilor OMS (gradele 0-IV). Pentru evaluare se vor efectua următoarele metode de diagnostic: analiza generală a sângelui + trombocite (o dată pe săptămână), analiza biochimică a sângelui (glicemia, urea, creatinina, bilirubina, transaminazele ș.a. în funcție de necesitate) înainte fiecărui ciclu de tratament), analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament), ECG ș.a. în funcție de necesitate.

Rezultatele la distanță:

Durata remisiunilor,
Supraviețuirea fără semne de boală,
Timpul până la avansare,
Supraviețuirea medie.

Contraindicații pentru tratamentul chimioterapeutic:

- Lipsa verificării morfologice a maladiei;
- Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific;
- Prezența patologiilor concomitente pronunțate (decompensate);
- Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific;
- Lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral.

Aspecte tactice ale tratamentului medical:

- Cu scop adjuvant vor efectuate 6 cicluri de tratament
- În boala metastatică inițial vor fi evaluate cel puțin 2 cicluri de tratament.
- În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceluiași regim până la 6-8 cicluri.
- În caz de avansare a procesului după aplicarea I linii de tratament în prezența indicațiilor respective vor fi recomandate scheme de tratament de linia II, III.
- În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă se va recurge la optimizarea tratamentului de suport și/sau corecția dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane acceptate. Dacă aceste măsuri vor fi ineficiente, în cazul prezenței indicațiilor respective, planul tratamentului va fi modificat.

C.2.5.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția și prognosticul depind în cea mai mare măsură de stadiul CC în care pacientul este tratat. Astfel, în stadiul Tis-1N0M0 supraviețuirea la 5 ani atinge cifrele 95-98%, în stadiul T2N0M0 – 54-67%, în stadiile T1-4N1-2M0 – 25-50%, iar în stadiul T1-4N0-2M1 – mai puțin de 5%.

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 16. Supravegherea pacienților cu CC

- Pacienții se vor afla la supravegherea medicului de familie, oncologului raional, medicului specialist proctolog din Policlinica Oncologică.
- **Regimul de Supraveghere:**
 - primul și al doilea an – 1 dată în 3 luni;
 - din al 3-lea an – 1 dată în 6 luni;
 - după al 5-lea an – 1 dată în an toată viața.
- **Volumul cercetărilor:**
 - examenul fizic (inspecția generală, palparea abdomenului și ariilor ganglionare, tușeul rectal etc.);
 - paraclinice;

- CEA (1-3 an – 1 dată în 3-6 luni, 4-5 an – 1 dată 6-12 luni, dacă până la tratament nivelul CEA era mărit);
- irigoscopia;
- FCS (peste 1 an, apoi 1 dată în 3 ani);
- radiografia/TC cutiei toracice (1 dată în an);
- USG ficatului, spațiului retroperitoneal, bazinului (1-3 an – 1 dată în 6 luni, 4-5 an – 1 dată în an);
- investigații suplimentare la indicații (TC a organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal; FGDS; renograma radionuclidă; urografia intravenoasă; fibrobronhoscopia etc.) și consultația specialiștilor (ginecolog, urolog, etc.).

C.2.6. Stările de urgență [27]:

Caseta 17. Stările de urgență în CC

- **Ocluzie intestinală decompensată, subcompensată în creștere.** Pacienții, după o scurtă pregătire preoperatorie, necesită intervenție chirurgicală urgentă axată primordial pe rezolvarea ocluziei (laparotomie, colostomie) ca etapă inițială (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer) sau finală (la inoperabilitatea tumorii) de tratament. În cazul rezecabilității tumorii și dacă permite starea generală a pacientului este posibilă înlăturarea tumorii în limitele securității oncologice fără restabilirea continuității intestinale (rezecții obstructive) sau cu anastomoze primare protejate prin colostomie de decompresie.
- **Perforația intestinului (tumorală sau diastatică) cu dezvoltarea peritonitei stercorale.** Pacienții, după o scurtă pregătire preoperatorie, necesită intervenție chirurgicală urgentă axată primordial spre lichidarea defectului intestinal și peritonitei stercorale. Volumul operației depinde de nivelul perforației și starea generală a pacientului. Tumorile perforate necesită înlăturare în limitele securității oncologice fără restabilirea continuității intestinale (rezecții obstructive) sau deplasarea tumorii perforate în afara cavității peritoneale (operație tip Mikulicz). Perforația diastatică a cecului/transversului impune o colostomie largă cu deplasarea în afara cavității peritoneale a porțiunii perforate de intestin (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer). Operația, după toaleta aseptică minuțioasă și drenarea cavității abdominale, se finalizează cu aplicarea dializei peritoneale.
- **Peritonită purulentă** prin eruperea abcesului paratumoral impune, după o scurtă pregătire preoperatorie, intervenție chirurgicală urgentă îndreptată spre lichidarea peritonitei, de obicei fără rezecția tumorii primare operabile. Operația, după toaleta aseptică minuțioasă și drenarea cavității abdominale, se finalizează cu aplicarea dializei peritoneale.
- **Hemoragia** profuză din tumoarea distructivă necesită tratament intensiv hemostatic și de substituție a volumului sângelui circulant, complectat cu transfuzii de plasmă proaspăt congelată și concentrat eritocitar. Eșecul terapiei conservative impune, după o scurtă pregătire preoperatorie axată pe stabilizarea indicilor de bază ai homeostazei, efectuarea intervenției chirurgicale urgente îndreptată spre înlăturare tumorii sângerânde în limitele securității oncologice, în cazul tumorilor local operabile, sau colostomie – în cazul tumorilor local inoperabile. Rezecțiile practicate în aceste cazuri de obicei se finalizează la momentul efectuării fără restabilirea continuității intestinale (rezecții obstructive), ulterior fiind posibile operațiile reconstructive.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 18. Complicațiile CC

- Ocluzie intestinală (compensată, sub- și decompensată)
- Perforația intestinului (tumorală sau diastatică) cu dezvoltarea peritonitei stercorale
- Proces inflamator perifocal, abces paratumoral
- Hemoragie

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.2. Centrul Consultativ Diagnostic IO</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog • medic de laborator • medic anatomopatolog • medic endoscopist • medic imagist • chirurg • asistente medicale • felcer laborant
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • set pentru determinarea sângerărilor oculte – FOBT/FIT • fibrocolonoscop • cabinet imagistic/USG • cabinet endoscopic (fibrocolonoscop)
	<p>Medicamente: Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice etc.
<p>D.4. Secțiile specializate</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici proctologi • medici radioterapeuți • medici oncologi medicali (chimioterapeuți) • medici de laborator • medici anatomopatologi • medici imagiști • medici endoscopiști • asistente medicale • medici specialiști în diagnostic funcțional
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: Set de aparate și utilaj pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate, reconstructive laparotomice/laparoscopice (caseta 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cabinet endoscopic (fibrocolonoscop chirurgical, fibrogastroscoop, fibrobronhoscop etc.) • cabinet imagistic/USG și USG transrectală/TC a organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal/renograma radionuclidă/urografia intravenoasă etc. • laborator anatomie patologică • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • spirometru
	<p>Medicamente: Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate, reconstructive</p>

	<p>(casetă 15)</p> <p>Preparate pentru tratament simptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ analgezice✓ spasmolitice✓ antiemetice etc. <p>Preparate pentru PChT:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Tegafurum✓ Capecetabinum✓ LV✓ 5-FU✓ Oxaliplatinum✓ Irinotecanum✓ agenți cu acțiune pe ținte moleculare (EGF, VEGF, inhibitori COX2).
--	---

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori depistarea maladiilor de fond/precanceroase prin implementarea screening-ului FOBT/FIT și endoscopic în grupul de persoane cu vârsta 45-70 ani.	1.1. Ponderea persoanelor cu vârsta 45-70 ani la care prin metoda screening-ului FOBT/FIT și endoscopic au fost depistate maladii de fond/precanceroase. (în %)	Numărul persoanelor cu vârsta 45-70 ani la care prin metoda screening-ului FOBT/FIT și endoscopic au fost depistate maladii de fond/precanceroase X 100	Numărul total de persoane cu vârsta 45-70 ani supuși screening-ului FOBT/FIT și endoscopic pe parcursul ultimului an.
2.	A spori depistarea precoce a CC.	2.1. Ponderea pacienților cu CC depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) (în %)	Numărul pacienților cu CC depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CC depistat în stadiul III și IV pe parcursul ultimului an.
3.	A majora operabilitatea și rezecabilitatea tumorilor maligne ale colonului.	3.1. Ponderea pacienților cu CC la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale. (în %)	Numărul pacienților cu CC la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CC la care s-au efectuat intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacienților cu CC.	4.1. Ponderea pacienților tratați radical de CC ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament. (în %)	Numărul pacienților tratați radical de CC ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacienților tratați radical de CC ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacienților cu CC.	5.1. Ponderea pacienților tratați paliativ de CC ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament. (în %)	Numărul pacienților tratați paliativ de CC ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacienților tratați paliativ de CC ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.
6.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical și paliativ al pacienților cu CC.	4.1. Ponderea /Proporția pacienților ce sunt în viață cu diagnosticul de CC la 100000 populație. (în %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de CC ce sunt în viață la sfârșitul anului de studiu.	Numărul populației Republicii Moldova.

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE

F.1. Indicațiile (criteriile) de trimitere a pacientului

Transferul în alte secții (transferul intern și transferul extern) a pacienților cu cancer colonic:

Indicații (criterii) de transfer	Transferul (destinația)	Persoanele de contact
Agravarea stării pacientului cu cancer colonic	IMSP Institutul Oncologic Secția Anesteziologie și Terapie Intensivă	Nr.tel: 022 85 23 18 Intern: 317
Caz suspectat/confirmat de TBC la pacient	IMSP IFP „Chiril Drăgăniuc” Secția consultativă str. C.Vîrnăv 13	Șef secție consultativă Nr. tel:
În caz de necesitate tratamentului chimioterapic conform standartelor (după consultația chimioterapeutului)	IMSP Institutul Oncologic Secția Oncologie Medicală 1 Secția Oncologie Medicală 2 Secția Oncologie Medicală 3	Nr. tel: 022 85 26 09 Nr. tel: 022 85 23 47 Nr. tel: 022 85 23 50 Nr. tel: 022 85 24 63
În caz de necesitate tratamentului radioterapic conform standartelor (după consultația radioterapeutului)	IMSP Institutul Oncologic Secția Radiologie Oncologică 1 Secția Radiologie Oncologică 2 Secția Radiologie Oncologică 3	Nr. tel: 022 85 23 28 Nr. tel: 022 85 23 37 Nr. tel: 022 85 23 39

Procedura generală de transfer a pacientului cu cancer colonic:

1. Medicul curant informează șeful secției despre: agravarea stării, necesitatea tratamentului specific chimioterapic, radioterapic, depistarea TBC.
2. Șeful secției consultă pacientul în comun cu medicul curant.
3. În caz de transfer intern, șeful secției invită consultantul din secția respectivă și se ia decizia corespunzătoare.
5. În caz de transfer în altă instituție, prin intermediul șefului secției se informează Vice directorul chirurgie oncologică despre cazul respectiv.
6. Vice directorul chirurgie oncologică invită consultant din instituția competentă externă pentru determinarea tacticii ulterioare de tratament sau transfer în altă instituție, la necesitate.
7. Se convoacă consiliul medical în componență: directorul IMSP Institutul Oncologic, vice director chirurgie oncologică, șeful secției, medicul curant, consultantul invitat și alți specialiști de profil (la necesitate).
8. Medicul curant scrie epicriza de transfer (pentru transfer intern – forma 003e; pentru transfer extern – forma 027e), care va include obligatoriu: datele de pașaport, diagnosticul, starea pacientului, date despre evoluția bolii, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat, concluzia consiliului cu argumentarea necesității transferului, recomandări.

F.2. Cerințele privind necesitatea investigațiilor de diagnostic a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigații respective

Investigații petrecute pacienților cu cancer colonic:

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
CT toracelui cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT abdomenului	Instituțiile contractate	Serviciu programare
ECO cordului	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Scanarea scheletului osos	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Renografia cu izotopi	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT abdomenului cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT pelvisului cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare

Rezonanța magnitonucleară (RMN) a abdomenului și/sau pelvisului	Instituțiile contractate	Serviciu programare
---	--------------------------	---------------------

CT toracelui cu/fără angiografie:

1. Necesitatea efectuării CT toracelui cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT toracelui cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

CT abdomenului cu/fără angiografie:

1. Necesitatea efectuării CT abdomenului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT abdomenului cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

ECO cordului:

1. Necesitatea efectuării ECO cordului va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea ECO cordului și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

Scanarea scheletului osos:

1. Necesitatea efectuării scanării scheletului osos va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea scanării scheletului osos și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

Renografia cu izotopi:

1. Necesitatea efectuării renografiei cu izotopi va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea renografiei cu izotopi și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

CT pelvisului cu/fără angiografie:

1. Necesitatea efectuării CT pelvisului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT pelvisului cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

Rezonanța magnitonucleară (RMN) cu/fără angiografie a abdomenului și/sau pelvisului

1. Necesitatea efectuării RMN abdomenului și/sau pelvisului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea RMN a abdomenului și/sau pelvisului cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

F.3. Cerințele față de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru trimiterea pacientului și/sau probelor de laborator

1. Pentru efectuarea investigațiilor în altă instituție (care necesită prezența pacientului), se eliberează, de către medicul curant îndreptare, care va include obligatoriu date de pașaport a pacientului, diagnosticul, argumentarea procedurii și numărul poliței de asigurare (forma 027e)
2. Pentru efectuarea investigațiilor în alte instituții (care nu necesită prezența pacientului) materialul biologic va fi însoțit de forma standardă de îndreptare și transportat de către IMSP Institutul Oncologic.
3. Pentru consultații în alte instituții, medicul curant argumentează necesitatea efectuării consultației în forma 003e. Consultația preventiv se coordonează prin șeful secției sau vice director pe profil chirurgical. Pacientul este însoțit de către personalul medical, care este responsabil de documentația medicală.

F.4. Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusiv întoarcerea în instituție la locul de observare sau investigare

1. În contract cu instituțiile subcontractate este menționat modalitatea de expediere și recepționare a rezultatelor

F.5. Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul transferului la alt nivel de asistență medicală.

1. Pacientul este informat de către medicul curant despre necesitatea transferului la alt nivel de asistență medicală (transfer intern sau extern). Transferul se efectuează cu acordul informat al pacientului.

F.6. Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere pentru evidența ulterioară

1. Extrasul (forma 027/e și 027-1/e) obligatoriu va include recomandări pentru pacient. De asemenea pacientul va beneficia de Ghidul pacientului cu cancer colonic (Anexa 1).

ANEXE

Anexa 1

GHIDUL PENTRU PACIENTUL CU CANCER COLONIC (CC) Cancerul colonic (CC)

Cuprins

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați
Cancerul colonic
Diagnosticul CC
Tratamentul CC

Întroducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu CC în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu CC, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ✓ modul în care medicul trebuie să stabilească dacă o persoană are cancer colonic
- ✓ modul în care pacientul poate evita, suspecta cancerul colonic sau poate favoriza stabilirea precoce a diagnosticului de cancer colonic
- ✓ factorii de risc pentru dezvoltarea cancerului colonic, manifestările clinice ale maladiei
- ✓ variantele de tratament modern în cancerul colonic
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu cancer colonic

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este cancerul colonic și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Cancerul colonic

Cancerul colonic – este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care apar la nivelul intestinului gros și cresc rapid cu formarea diferitor mase, numite tumori. Cancerul colonic se dezvoltă în toate grupurile de vârstă, dar cel mai des se întâlnește la persoanele peste 50 de ani. Cancerul colonic este frecvent în toate țările lumii cu o creștere semnificativă a morbidității în țările economic dezvoltate.

Cauzele dezvoltării cancerului colonic pot fi următoarele:

- **Vârsta.** Riscul de apariție a CC crește considerabil după vârsta de 50 de ani. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu acest tip de cancer au peste 50 de ani, odată cu înaintarea în vârstă riscul crescând exponențial
- **Istoricul medical familial (antecedentele eredo-colaterale).** Persoanele care au o rudă de gradul întâi (parinți, frați, surori, copii), cu CC/CCR, au un risc crescut de a dezvolta și ei boala. De asemenea riscul de apariție a tumorii este corelat cu vârsta la care aceasta a fost diagnosticată la membrii familiei. Un istoric familial cu risc extrem de crescut pentru apariția CC, este caracterizat prin următoarele:
 - cel puțin 3 cazuri de CC/CCR în familie, dintre care cel puțin un caz este o rudă de gradul întâi (parinte, frate, sora);
 - CC/CCR familial, diagnosticat în două generații succesive (tata-fiu);
 - CC/CCR la o ruda de gradul întâi, apărut înaintea vârstei de 50 de ani.

Exista 2 afecțiuni familiale, cu determinare genetică, care cresc riscul de apariție a CC: **polipoza adenomatoasă familială** și **cancerul ereditar colonic nonpolipozic**. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu aceste 2 afecțiuni, dezvoltă la un moment dat CC, de aceea este importantă efectuarea controalelor medicale regulate și tratamentul acestor afecțiuni, pentru a oferi un prognostic cât mai favorabil.

- **Istoricul medical personal.** Riscul de a dezvolta CC crește în următoarele situații:
 - istoric personal pozitiv pentru neoplasm colorectal;
 - istoric personal pozitiv pentru alte tipuri de neoplasme, precum, cancerul ovarian, cancerul de endometru sau de sân;
 - polipi intestinali, rezecați sau nerezecați;
 - diagnostic de polipoză familială;
 - boala Crohn sau colita ulcero-hemoragică, cu evoluție îndelungată (mai mult de 10 ani);
 - radioterapia abdomenului și pelvisului.
- **Alimentatia.** Persoanele cu o alimentație bogată în calorii, predominant proteică sau lipidică (în special lipide de origine animală), dietele sarace în calciu, cresc riscul apariției cancerului colonic.
- **Fumatul.** Studiile medicale au arătat că fumatul (în special consumul exagerat de tutun), crește riscul de neoplasm colonic.
- **Activitatea fizică.** Sedentarismul, lipsa exercițiului fizic regulat, asociate deseori și cu obezitatea, cresc riscul apariției CC.
- **Greutatea corporală.** Persoanele supraponderale au un risc crescut de a dezvolta CC. Persoanele cu exces de țesut adipos abdominal (obezitate de tip masculin), au un risc mai mare de apariție a cancerului decât persoanele cu țesut adipos excesiv reprezentat la nivelul bazinului și coapselor (obezitatea de tip feminin).
- **Consumul de alcool.** Persoanele care consumă mai mult de 2 băuturi alcoolice zilnic (în special țările) au un risc crescut pentru neoplasmul colonic.

Cunoașterea cauzelor dezvoltării cancerului colonic are o mare importanță practică, deoarece acestea pot impune cercetările îndreptate spre diagnosticul precoce al cancerului colonic, al maladiilor precanceroase. De asemenea, pentru evitarea dezvoltării cancerului colonic, în grupurile de risc este necesar de efectuat profilaxia primară și secundară.

Tineți minte: Pentru prevenirea cancerului colonic urmați recomandările:

- păstrați o greutate normală, evitați obezitatea;
- alimentați-vă sănătos: consumați o varietate cât mai mari de alimente bogate în fibre vegetale, în special fructe, legume, pește și cereale, reduceți cantitatea de grăsimi de origine animală;
- reduceți cantitatea de alcool consumată;
- abandonați cât mai rapid fumatului;
- mențineți o activitate fizică dozată conform vârstei și altor patologii;
- efectuați conform indicațiilor specialistului proctolog tratamentul chirurgical (endoscopic) și medicamentos al maladiilor precanceroase și de fond (polipilor rectocolici, colitei ulcerative, maladiei Crohn etc.).

Manifestările cancerului colonic

Cancerul colonic **se manifestă** prin următoarele semne clinice:

Semnele generale (fatigabilitate, slăbiciune generală, anemie, scădere ponderală, lipsa poftei de mâncare etc.);

Semnele clinice de dereglări intestinale (dureri în abdomen, dureri în rect, scaun instabil, garguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun

(mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpatorie a tumorei intraabdominale etc.);

Semnele clinice de concreștere în alte organe (eliminări de gaze și fecale pe căile urinare sau din vagin la femei, vomă cu fecale, dureri lombare etc.).

Dacă observați unele din aceste manifestări clinice la Dstră, nu ezitați, adresați-vă medicului. Tineți minte: Succesul tratamentului în cancerul colonic este în dependență directă de stadiul în care este stabilit diagnosticul, iar tratamentul în stadiile incipiente oferă șansa de vindecare completă la 95-98% pacienți.

Diagnosticul de cancer colonic se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin cercetările radiologice (irigoscopia) și endoscopice (rectoromanoscopia, fibrocolonoscopia) completate de examenul patomorfologic (citologic și histologic).

Pentru a evita dezvoltarea și pentru a favoriza diagnosticul timpuriu al cancerului colonic este suficient de efectuat următoarele investigații:

- test de sângerare ocultă și tușeu rectal - anual sau
- tranzit baritat (irigoscopie) - o dată la 5 ani sau
- fibrocolonoscopie totală - o dată la 5 ani.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

Scopul tratamentului radical în CC constă în vindecarea pacientului prin înlăturarea tumorii maligne colonice în limitele țesuturilor normale, conform standartelor mondiale moderne de tratament în CC.

Metoda principală de tratament radical în CC este cea chirurgicală. Intervenția chirurgicală poate fi seriată (în câteva etape), uneori poate fi finalizată cu colostomie (anus artificial). Medicul curant Vă va informa despre toate posibilitățile și variantele tratamentului până la începerea lui. După tratament medicul Vă va informa despre termenii și modalitățile de control ulterior, despre recomandările care trebuie să le urmați.

În tratamentul cancerului colonic se utilizează de asemenea chimioterapia conform diverselor scheme. Aceste metode de tratament uneori sunt însoțite de efecte adverse, care Vă vor fi explicate de medicul curant.

**FIȘA STANDARDIZATĂ
pentru auditul medical bazat pe criterii în CC**

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU CC			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	Femeie
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
INTERNARE			
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Spital
		5	Instituție medicală privată
		9	Nu se cunoaște
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA	
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția proctologie
		2	Secția chimioterapie
		3	Alte
DIAGNOSTIC			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă-diagnostică
		4	Spital
		5	Instituție medicală privată
13.	Investigații endoscopice cu/fără biopsie	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
14.	Examen histopatologic cu verificarea diagnosticului de CC	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
15.	Investigații imagistice	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
TRATAMENTUL			
16.	Tratament chimioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant
		3	Paliativ
17.	Tratament chirurgical	1	Radical
		2	Paliativ
		9	Nu se cunoaște
PREGĂTIRE PREOPERATORIE			

18.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
19.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ				
20.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
21.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA		
22.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM		
23.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM		
24.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM		
25.	Operația efectuată în mod	Programat		
		Urgent-amânat		
		Urgent		
26.	Tipul anesteziei	Generală		
EXTERNARE ȘI TRATAMENT				
27.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)		
28.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)		
29.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)		
30.	Deces în spital	1	Nu	
		2	Din cauzele atribuite CC	
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate	
		4	Alte cauze neatribuite CC	
		9	Nu se cunoaște	

CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE A GRADELOR DE RECOMANDARE

Puterea aplicată	Cerințe
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul, că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Clasificarea nivelelor de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din metaanaliza unor revii sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu cvasi experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.
Nivel V	Serii de cazuri și opinii ale experților.

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespondere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau I b
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III
Grad C	În baza unor dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, atunci când lipsesc studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad D	În baza unor recomandări bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid sau protocol.	Nivel de dovezi V

BIBLIOGRAFIE:

1. Colorectal cancer. *Annals of Oncology* 29: 44–70, 2018, doi:10.1093/annonc/mdx738, Published online 16 November 2017. <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/29/1/44/4634047> by guest on 06 September 2018
2. Lymph Node Status in Colorectal Cancer; Is There a Case for Auditing the Pathologist and the Surgeon? // *Annals of Colorectal Research*: March 31, 2019, 7 (1); e83979, DOI: 10.5812/acr.83979
3. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. // *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):1016-1022. doi: 10.1093/annonc/mdy033.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Epub 2018 Aug 9.
5. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
6. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
7. NCCN colon carcinoma treatment guidelines. http://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf.
8. Chang G.J., Kaiser A.M., Mills S., et al. // Practice parameters for the management of colon cancer. *Diseases of the colon and rectum*. Aug 2012;55 (8): 831-843.
9. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A., et al. // Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-638.
10. Van Cutsem [et al] // Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up// *Annals of Oncology*. 2014 25, Suppl. 3 P. iii1-ii19.
11. Van Cutsem E. [et al.] // Addition of a flibcept to fluorouracil, Calcium folinate* and Irinotecanum improves survival in a phase randomized trial in patients with previously treated with an oxaliplatin-based regimen // *J Clin Oncol* 2012 - Vol. 30, - P. 3499-3506
12. Grothey A. [et al] // Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet* 2013//Vol. 381. P. 303-312.
13. Cheng AL, Cornelio G, Shen L et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses of once-every-2-weeks Cetuximab plus first-line FOLFOX or FOLFIRI in patients with KRAS or All RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 APEC study. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16(2): e73–e88.