

IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC

APROBAT
prin Ordinul IMSP IO
nr. 143 din 03.12.2019

Protocol Clinic Instituțional PCI-356

CANCERUL RECTAL

Elaborat în baza Protocolului Clinic Național PCN-356, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 847 din 16.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul rectal”

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 sânge oculte
LV	invazie limfovaculară
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-356, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 847 din 16.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul rectal”, cu păstrarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc., luând în considerație posibilitățile reale ale instituției.

Protocolul Clinic Instituțional PCI-356 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 rectal

Exemple de diagnostic clinic:

1. Cancerul rectal – C20.0

A.2. Coduri topografice ICD-O-3

C20 – Rectul;

C20.9 – Rectul nespecificat (NOS).

A.3. Utilizatorii:

- CCD IMSP Institutul Oncologic (medicii oncologi, chirurghi, radioterapeuți, medicii endoscopiști, imagiști/ecoscopiști, medicii anatomopatologi/citologi);
- AMS (medicii chirurghi/proctologi, medicii endoscopiști, imagiști/ecoscopiști, medicii anatomopatologi ai spitalelor raionale, municipale și republicane);
- 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 CR (confirmat citologic/histopatologic), screening, stadializare, includere în Cancer Registru Național.
2. A îmbunătăți rezultatele tratamentului CR (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 CR prin utilizarea intervențiilor chirurgicale contemporane și a schemelor moderne de RT și PChT neoadjuvantă și adjuvantă.
3. A reduce rata pacienților cu stadiile III și IV ale CR.
4. A îmbunătăți calitatea vieții la pacienții cu CR 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 356 Cancerul rectal, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 847 din 16.07.2019

A.6. Data revizuirii următoare: în termen de până la 6 luni de la următoarea revizuire a PCN 356 Cancerul rectal

A.8. Definițiile folosite în document

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

A.9. Informație epidemiologică

Cancerul rectal (CR), de rând cu cancerul colonic (CC) este una din cele mai răspândite forme de neoplașmă malignă 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 bolile 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 prin CR înregistrează o continuă ascensiune, în 2017 constituind 16,9 la 100000 populație (600 cazuri noi), iar mortalitatea în 2015 - 12,0 la 100000 populație (426 cazuri). Lasă de dorit și depistarea precoce. Astfel, în 2016 depistarea pe stadiile I, II, III și IV a constituit 3.2%, 35.5%, 30.7% și 25.7% respectiv stadiilor. Acest fapt a condus la o mortalitate în primul an de observație de 18,0% din toate cazurile noi depistate.

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

B. PARTEA GENERALĂ

B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (Centrul Consultativ Diagnostic IO)

Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Adoptarea unui anumit stil de viață, cu respectarea unor indicații, pot preveni apariția CR (Grad B, Nivel Ia, 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 CR (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Obligatori: - 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 CR 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 CR și după vârsta de 50 de ani în rândul celorlalte persoane (casetă 5) (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Obligatori: - 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 CR	<i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CR: 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	Obligatori: • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (casetă 10) • Investigațiile paraclinice (casetă 11) ✓ Tușeul rectal; ✓ FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopiatului sau direcționarea către CCD a persoanelor cu suspecție la CR (FOBT/FIT pozitive); ✓ irigoscopia; ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal,

	combinăția acestora), determinarea palpatorie a tumorii întraabdominale etc.) poate fi suspectat CR.	<p>bazinului (endorectală la stadii incipiente);</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ RMN bazinului pentru aprecierea răspândirii procesului tumoral și pentru excluderea metastazelor la distanță. • 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 CR (Grad A, Nivel Ia și Ib).	<ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea necesității spitalizării prin echipa multidisciplinara (casete 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul preoperator	Tratamentul constă în antibioticoterapie (proces peritumoral inflamator), transfuzii de concentrat eritrocitar (formele toxico-anemice ale CR), restabilirea/ favorizarea tranzitului intestinal (purgative saline și osmolar, clistere evacuatorii).	Obligatoriu: - Tratament concordat cu proctologul, chimioterapeutul (oncologul), radioterapeutul conform manifestărilor clinice și complicațiilor prezente ale CR, prin echipa multidisciplinara;
3.1. Tratamentul specific	Tratamentul CR este recomandat numai în IMSP Institutul Oncologic conform standartelor contemporane.	Obligatoriu: - Tratament radical conform stadiului CR (casetele 15.1, 15.2 și 15.3) recomandat în IMSP Institutul Oncologic; - Tratament paliativ conform stadiului CR și complicațiilor maladiei (casetele 15.1, 15.2 și 15.3)
4. Supravegherea	La pacienții tratați radical de CR supravegherea este îndreptată spre depistarea precoce a progresării maladiei (Rc, Mt), la pacienții incurabili – spre optimizarea tratamentului simptomatic.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Examenul fizic (casete 10) • Investigațiile paraclinice (casete 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ palparea abdomenului, tușeul rectal; ✓ FCS anuală cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopsatului; ✓ irigoscopia; ✓ radiografia/TC cutiei toracice ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, bazinului. • Tratament simptomatic (analgezice, antiemetice, opioide etc) în cazurile incurabile.
B.4. Nivelul de staționar		
Descriere	Motivele	Pașii
1. Spitalizarea	Tratamentul radical al pacienților cu CR reprezintă unica șansă de vindecare.	Criterii de spitalizare în secțiile IMSP Institutul Oncologic:

	<p>Tratamentul paliativ este îndreptat spre ameliorarea calității vieții la pacienții cu CR inoperabil (Grad A, Nivel Ia și Ib).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cazurile de CR confirmate clinic/paraclinic/endoscopic/morfologic și cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului CR 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.
<p>2. Diagnostic</p>		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de CR</p>	<p><i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CR: 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 intraabdominale 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 CR.</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 biopsatului; ✓ irigoscopia; ✓ radiografia cutiei toracice sau; ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, bazinului pentru excluderea metastazelor la distanță. ✓ markerii tumorali (CEA, CA 19-9); ✓ TC 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>
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul specific</p>	<p>Tratamentul CR constă în exereza tumorii în limitele securității oncologice, exereza Mt și Rc rezecabile, chimio- și radioterapie pre- și postoperatorie conform schemelor moderne de tratament (Grad A, Nivel Ia și Ib).</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratament radical conform stadiului CR (casetele 15.1, 15.2 și 15.3) - Tratament paliativ conform stadiului CR (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.	Extrasul obligatoriu va conține: ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul de familie.
--	--	---

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

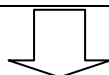
C 1.1. ALGORITMUL DIAGNOSTIC ÎN CR

I. Suspectarea CR

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.)



II. Confirmarea diagnosticului de CR

1. Tușeul rectal, palparea abdomenului;
2. RRS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea citologică și patomorfologică a bioptatului;
3. Irigoscopia;
4. FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea citologică și patomorfologică a bioptatului;
5. USG ficatului, spațiului retroperitoneal, bazinului; USG transrectală a bazinului pentru aprecierea stadiului maladiei și gradului de răspândire;
6. TC a organelor cavității abdominale cu contrast sau angiografie, spațiului retroperitoneal în cazurile dubiilor despre răspândirea procesului tumoral; până și după tratamentul radioterapeutic preoperator;
7. RMN bazinului (aprecierea profunzimii invaziei tumorale în peretele rectal, țesutul adipos mezorectal, fascia mezorectală, alte structuri și organe și starea ganglionilor limfatici mezorectali/pelvieni pentru stadializarea pre-tratament, până și după tratamentul radioterapeutic preoperator;
8. Radiografia/TC cutiei toracice;
9. Alte investigații (FGDS, renograma izotopică; urografia intravenoasă; fibrobronhoscopia; laparoscopia etc.) și consultația specialiștilor (ginecolog, urolog etc.) la indicații.

C 1.2. ALGORITMUL DE TRATAMENT AL CR

I etapă

Scopul
Majorarea rezecabilității tumorii prin ablațierea tumorii, prin reducerea inflamației peritumorale

Metoda de tratament
RT preoperatorie de scurtă durată (5x5Gy=25Gy) în cazul tumorilor cT3, localizate în 1/3 medie, urmat de tratament chirurgical efectuat în termen de 48-72ore după sfârșitul radioterapiei; PChT neoadjuvantă la indicații;
Radiochimioterapie preoperatorie de lungă durată (45-50,4 Gy administrat în doză de 1,8 Gy timp de 35-40 zile, în asocierie cu chimioterapia bazată pe preparate fluorpirimidinice) urmat de tratament chirurgical efectuat la minim în termen de 6-8 săptămâni după sfârșitul radiochimioterapiei.
Antibioticoterapie (antibiotice cu spectru larg).

II etapă

Scopul
Exereza tumorii în limitele securității oncologice, exereza Mt și Rc rezecabile, restabilirea tranzitului intestinal.

Metoda de tratament
Intervenții chirurgicale radicale (clasice, extinse, combinate, seriate, reconstructive, urgente) în limitele securității oncologice.
Intervenții chirurgicale paliative și simptomatice (derivații interne/externe)

III etapă

Scopul
Îmbunătățirea calității vieții pacienților cu CR prin reducerea riscului de progresare a maladiei după operații radicale și paliative.

Metoda de tratament
RT și PChT adjuvantă și paliativă, tratament simptomatic.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea CR:

CLASIFICAREA CLINICĂ TNM a CR: (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 propria, 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 a 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 ganglionilor 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 pericolice.

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 *rect* ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii *mezo/perirectali* și ganglionii dispuși pe traectul *arterei mezenterice inferioare, arterei rectale superioare și celor inferioare(hemoroidale), arterelor iliace interne*. Alți ganglioni 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 ganglioni 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 adenoscamos
- Carcinom neuroendocrin cu grad înalt de diferențiere (cu celule mari, cu celule mici)
- Carcinom nediferențiat
- Carcinom nespecificat (NOS)

CLASIFICAREA WHO [8]:

- 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 adenoscamos
- 8041 - Carcinom neuroendocrin cu cu celule mici
- 8013 - Carcinom neuroendocrin cu celule mari
- 8020 - Carcinom nediferențiat
- 8010 - Carcinom nespecificat (NOS)

REGISTRUL DE DATE VARIABLE 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 limfovasculară;**
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 CR

Caseta 2. Factori de risc.

- **Vârsta.** Riscul de apariție a CR 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 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 CR, este caracterizat prin următoarele:
 - cel puțin 3 cazuri de CCR în familie, dintre care cel puțin un caz este o rudă de gradul întâi (parinte, frate, sora);
 - CCR familial, diagnosticat în două generații succesive (tata/mamă-fiu/fiică);
 - 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 CCR: **polipoza adenomatoasă familială** și **cancerul ereditar colorectal nonpolipozic**. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu aceste 2 afecțiuni, dezvoltă la un moment dat CR, 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 CR crește în următoarele situații:
 - istoric personal pozitiv pentru neoplasm cororectal;
 - 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 animală), dietele sarace în calciu, cresc riscul apariției cancerului rectal.
- **Fumatul.** Studiile medicale au arătat că fumatul (în special consumul exagerat de tutun), crește riscul de neoplasm rectal.
- **Activitatea fizică.** Sedentarismul, lipsa exercițiului fizic regulat, asociate deseori și cu obezitatea, cresc riscul apariției CR.
- **Greutatea corporală.** Persoanele supraponderale au un risc crescut de a dezvolta CR. 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 rectal.

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 3. Profilaxia primară

- păstrarea unei greutăți 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 și tușeu rectal - 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 CR (caseta 5) necesită efectuarea anuală a FCS.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Grupul de risc de dezvoltare al CR:

- **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 CCR. 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 colorectal 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.
- Notă.* Acest program de screening este recomandat din 1999 de Asociația Proctologică Americană.

C.2.5. Conduita pacientului cu CR

Caseta 6. Obiectivele procedurilor de diagnostic în CR

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

Caseta 7. Procedurile de diagnostic în CR

- 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 suspjecția CR

- 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 anorectale, 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, dureri lombare etc.);
- Depistarea factorilor de risc pentru CR (caseta 2).

Caseta 9. Recomandări pentru evaluarea cauzei CR

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

C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 10. Datele obiective în CR:

- Semne clinice ale sindromului dereglărilor generale (paliditatea, icterul tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex, febra etc.);
- Semne clinice ale tumorii palpabile în anus-rect/vagin sau abdomen (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 CR

Investigații pentru confirmarea CR (investigații obligatorii):

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

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 CR:

- Polipii, polipoza rectocolică
- Boala hemoroidală și fisura anală
- Boala Crohn
- Rectocolita ulcerohemoragică

- Rectita ischemică și rectita radică, angiodisplazia rectocolică
- Colonul iritabil

Caseta 13. Momente cheie în diagnosticul diferențial

În cazul oricărei suspiecții de afecțiune tumorală sau netumorală a rectului și colonului, datele subiective și obiective (fizicale) nu sunt suficiente pentru a diferenția CR de alte maladii, în toate cazurile fiind recomandat următorul algoritm de cercetare: tușeul 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 CR 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 anorectale, 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”, ulcerații 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”, stenozarea 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 epitelioidale 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, ulcerațiile 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 ulcerații de diferite dimensiuni, alternând cu pseudopolipi. Există zone de mucoasă acoperite cu un exudat muco-purent. 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 CR pe fundalul RCUH fiind majorat.

➤ Rectita ischemică și rectita radică, angiodisplazia rectocolică

- ✓ Prezența unuia dintre factorii predispozanți: RT în anamneză, vârsta înaintată, ateroscleroza, insuficiența sau aritmiile cardiace, intervențiile chirurgicale pentru aneurisme ale aortei abdominale, șunt aorto-iliac, administrarea de vasopresină, cocaină, contraceptive orale.
- ✓ Debutul acut al maladiei fără anamneză caracteristică CR.
- ✓ 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 anorectale pledează pentru diagnosticul de SCI.

C.2.5.5. Criterii de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare a pacienților cu CR

- Diagnosticul de CR 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.
- Fisurile anale cronice cu suspecție la malignizare.
- Urgențele medico-chirurgicale cu suspecție la CR.
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului.

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 15.1. Principiile de tratament radical în CR

- Scopul tratamentului radical în CR constă în vindecarea pacientului prin înlăturarea tumorii maligne rectale în limitele țesuturilor normale, conform standartelor mondiale moderne de tratament în CR.
- Metoda principală de tratament radical în CR este cea chirurgicală, în ultimul timp o importanță deosebită se atribuie radiochimioterapiei preoperatorie de lungă durată (45-50,4Gy administrat în doză de 1,8 Gy timp de 35-40 zile, asociat cu chimioterapia – preparatele fluorpirimidinice 400-600 mg/m² zilnic) urmat de tratament chirurgical efectuat în termen de 6-8 săptămâni după sfârșitul radiochimioterapiei. Ramâne actuală metoda de tratament neoadjuvant prin administrarea radioterapiei preoperatorii de scurtă durată, 5x5Gy, Doza sumară constituind 25 Gy, în cazul tumorilor cT3 la RMN bazinului pre-tratament, operație fiind efectuată peste 48-72 ore după radioterapie.

Principiile operațiilor radicale:

- marginile distală și proximală ale rezecției intestinului trebuie să fie la o distanță suficientă de la tumoare, ca la cercetarea microscopică ele să nu conțină elemente tumorale;
- în bloc cu tumoarea trebuie să fie înlăturat mezoul cu toți ganglionii limfatici regionali – Mezorectumectomie totală clasică (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 maladiei 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 (mezorectumectomie totală), toți ganglionii limfatici regionali și țesuturile/organele adiacente în cazul tumorilor local răspândite.

În cazul CR standardul „de aur” contemporan de tratament este intervenția chirurgicală cu protejarea sfincterului anal și cu secționarea totală a țesutului pararectal cu stațiile principale de colecție limfatică

(caseta 1) – **mezorectumectomia totală**- până la mușchii pelvisului.

- **Rezecția anterioară a rectului** (tip Dixon) cu formarea anastomozei mecanice (stapler) sau manuale este indicată în tumorile localizate la 6-7 cm și mai mult de la sfîcterul anal.
 - **Rezecția abdomino-endoanală a rectului** (operația Babcock, Chiricuță-Mandache, Holdin-Petrov) cu telescoparea colonului sigmoid/descendent/transvers/ascendent în canalul anal și formarea anastomozei coloanale este indicată în cazurile când polul inferior al tumorii este dispus la 4-5 cm de la sfîcterul anal.
 - În cazurile când efectuarea operațiilor cu protejarea sfîcterului anal este imposibilă pe motivul că tumoarea rectului este dispusă la mai puțin de 3-4 cm de la linia dințată și/sau implică în proces canalul anal, operația de elecție este **extirparea abdomino-perineală a rectului** (operația Quenu-Miles). În cazul metastazelor în ganglionii limfatici inghinali este indicată înlăturarea simultană/amânată a lor (operația Ducuing, operația Ducuing-Melnikov).
 - **Rezecția obstructivă a rectului** (operația Hartmann) este impusă de complicațiile procesului tumoral (ocluzie inestinală sub- și decompensată, hemoragie, abcese paratumorale, perforații de intestin etc.). În aceste cazuri uneori se efectuează operații seriate (tip Цейдлер-Schloffer), cu amânarea rezecției curative de intestin și eventuala restabilire a continuității intestinale prin operații reconstructive. De asemenea în aceste cazuri este frecvent indicată aplicarea dializei peritoneale.
 - În cazul invaziei în organele și țesuturile adiacente (vagin, col uterin, uter, anexe, vezică urinară, prostată, 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** (excizia locală transanală, rezecția cuneiformă a rectului etc.).

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

Stadiul 0

Intervenție chirurgicală:

- Polipectomie endoscopică cu examenul histologic
- Rezecția economă (cuneiformă) a rectului
- Excizia transanală a tumorii

Supraveghere.

Stadiul I

Chirurgia radicală este tratamentul de elecție în stadiile cT1-2N0. Radioterapie curativă se indică la contraindicații sau refuz al tratamentului chirurgical. Radiochimioterapie postoperatorie de lungă durată se indică în cazurile cu risc de progresare a maladiei (variante histologice nefavorabile - G2-3, Rx sau R1, Pn1, LV1).

Intervenție chirurgicală:

- Rezecția anterioară a rectului (operația Dixon)
- Rezecția obstructivă a rectului (operația Hartmann)
- Rezecția abdomino-endoanală a rectului (operația Babcock, Chiricuță-Mandache, Holdin-Petrov)
- Extirparea abdomino-perineală a rectului (operația Quenu-Miles).
- Laparotomie, colostomie (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer)
- Toate operațiile enumerate mai sus efectuate în regim urgent
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate cu dializă peritoneală

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

RT preoperatorie de scurtă durată (5x5Gy=25Gy) în cazul tumorilor cT3 la RMN bazinului,

localizate în 1/3 medie, urmat de tratament chirurgical efectuat în termen de 48-72 ore după sfârșitul radioterapiei; PChT neoadjuvantă cu fluorpirimidine la indicații; Radiochimioterapie preoperatorie de lungă durată, urmată de tratament chirurgical efectuat în termen de 6-8 săptămâni după sfârșitul radiochimioterapiei este indicată la tumori mai avansate local (cT3, marginea circumferențială pozitivă, cT4). La pacienți vârstnici > 75 ani și care au contraindicații pentru radiochimioterapie de lungă durată o opțiune acceptabilă este schema suedeză (RT preoperatorie de scurtă durată 25 Gy), cu tratament chirurgical amânat.

Intervenție chirurgicală:

- Rezecția anterioară a rectului (operația Dixon)
- Rezecția obstructivă a rectului (operația Hartmann)
- Rezecția abdomino-endoanală a rectului (operația Babcock, Chiricuța-Mandache, Holdin-Petrov)
- Extirparea abdomino-perineală a rectului (operația Quenu-Miles).
- Laparotomie, colostomie (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer)
- Toate operațiile enumerate mai sus efectuate în regim urgent
- Toate operațiile enumerate mai sus extinse, combinate cu înlăturarea organelor și structurilor implicate în procesul tumoral
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate cu dializă peritoneală

Notă. În lipsa contraindicațiilor (obezitate, ocluzie intestinală sub- și decompensată, antecedente chirurgicale abdominale) sunt posibile operații radicale minim invazive (laparoscopice sau laparoscopic asistate) [19, 20].

Radioterapie (radiochimioterapie) adjuvantă postoperatorie, efectuată în diferite regimuri și după diverse metodologii, decise prin comisie multidisciplinară (T3-4, variante histologice nefavorabile G2-3, Rx, R1, LV1, pN1).

Supraveghere.

Stadiul III

Radiochimioterapie preoperatorie de lungă durată, urmată de tratament chirurgical efectuat în termen de 6-8 săptămâni după sfârșitul radiochimioterapiei.

Intervenție chirurgicală:

- Rezecția anterioară a rectului (operația Dixon)
- Rezecția obstructivă a rectului (operația Hartmann)
- Rezecția abdomino-endoanală a rectului (operația Babcock, Chiricuța-Mandache, Holdin-Petrov)

Extirparea abdomino-perineală a rectului (operația Quenu-Miles) cu/fără înlăturarea simultană a ganglionii limfatici inghinali (operația Ducuing, operația Ducuing-Melnikov).

- Laparotomie, colostomie (operație seriată tip Цейдлер-Schloffer)
- Toate operațiile enumerate mai sus efectuate în regim urgent
- Toate operațiile enumerate mai sus extinse, combinate cu înlăturarea organelor și structurilor implicate în procesul tumoral
- Toate operațiile enumerate mai sus finalizate cu dializă peritoneală

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

Radioterapie (radiochimioterapie) adjuvantă postoperatorie, efectuată în diferite regimuri și după diverse metodologii, decise prin comisie multidisciplinară.

Supraveghere.

Stadiul IV

Intervenție chirurgicală:

- în majoritatea cazurilor – paliativă (derivație externă/internă)
- în cazul tumorilor rezecabile – operații paliative (combinat, extinse) în volum radical cu caracter citoreductiv sau cu înlăturarea simultană/amânată a metastazelor solitare la distanță

Radioterapie paliativă, efectuată în diferite regimuri și după diverse scheme, decise prin comisie

multidisciplinară.

Chimioterapie paliativă, efectuată după diverse scheme și în diferite regimuri, decise prin comisie multidisciplinară.

Supraveghere.

Tratament simptomatic.

Caseta 15.3. **Principiile de tratament paliativ în CR:**

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, cu înlăturarea în bloc unic cu tumoarea a organului (structurii) afectate. În cazul prezenței metastazelor unice (solitare) la distanță (ovare, ficat, pulmoni etc.) este indicată înlăturarea lor simultană paliativă cu operația pe intestin.

- În cazul tumorilor rectale nerezecabile și în cazul multiplelor metastaze la distanță sunt indicate operațiile simptomatice/paliative (derivații externe-colostomii).

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

- **Radioterapia paliativă:** Pacienții cu tumori rectale nerezecabile (local-avansate) necesită radioterapie paliativă, care poate fi efectuată conform diferitor scheme (caseta 15.5). Este preferabilă radiochimioterapia curativă de lungă durată, urmată la posibilități de tratament chirurgical efectuat în termen de 6-8 săptămâni după sfârșitul radiochimioterapiei. De asemenea radioterapia poate fi aplicată în cazul metastazelor în oase, metastazelor pelviene etc., tactica de tratament în aceste cazuri fiind decisă prin comisie multidisciplinară.

- **Tratament simptomatic.**

Caseta 15.4. **Principiile de PChT în CR:**

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 asociere cu radioterapia în perioada preoperatorie în stadiile I, II, III;
- În asociere cu radioterapia în perioada postoperatorie;
- 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 + Fluorouracilum 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 + Fluorouracilum

- 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
 - Raltitrexed 3mg/m² i.v., fiecare 3 săptămâni
 - Bevacizumabum 5mg/kg i.v., fiecare 2 săptămâni
 - Cetuximab 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 + 5-130mg/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 + Cetuximab: 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.

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

□ **Chimioterapie neoadjuvantă:** se recomandă aplicarea regimurilor Mayo, FOLFOX +/- Bevacizumabum, Capecitabinum, XELOX, XELOX + Bevacizumabum, XELOX + Cetuximabum, XELIRI +/- Bevacizumabum, IROX +/- Bevacizumabum, XELIRI +/- Cetuximabum, IROX +/- Cetuximab (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.

Notă *Produsele neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

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) înaintea 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 patologieilor 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.

Caseta 15.5. Principiile de RT în CR:

Criteriile de spitalizare în secțiile specializate:

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific radioterapeutic;
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific;
- Lipsa patologieilor concomitente pronunțate (decompensate);
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.
- Refuzul pacientului de la operație.

Indicații pentru radioterapie:

- În asociere/fără asociere cu chimioterapie în perioada preoperatorie în stadiile II și III;
- În asociere/fără asociere cu chimioterapie în perioada postoperatorie;
- Ca tratament adjuvant în stadiile II, III;
- În formele avansate;
- În formele recidivate;
- La pacienții care refuză operația;
- La pacienții cu metastaze în oase;
- Ca tratament neoadjuvant în cazul metastazelor hepatice.

Selectarea radioterapiei:

- **RT preoperatorie (neoadjuvantă)** ca component al tratamentului asociat și complex în CR poate fi administrată în două modalități:
 1. de lungă durată (doza sumară de 45-50,4Gy administrată în doză de 1,8 Gy zilnic timp de 35-40 zile, care poate fi asociată cu chimioterapia cu fluorpirimidine - 400-600 mg/m² zilnic) urmată de tratament chirurgical efectuat în termen de 6-8 săptămâni după sfârșitul radiochimioterapiei.
 2. rămâne actuală metoda de RT preoperatorie de scurtă durată (5x5Gy=25Gy) în cazul tumorilor cT3 la RMN bazinului, localizate în 1/3 medie, urmat de tratament chirurgical efectuat în termen de 48-72ore după sfârșitul radioterapiei;
Radioterapia se administrează la aparate de cobaltoterapie sau la acceleratoare liniare cu energie înaltă (6 – 15 MeV). Planificarea pentru radioterapie se efectuează prin tomografie computerizată.
- **RT postoperatorie** este indicată în cazul prezentei factorilor negativi pentru progresarea maladiei locale (T4b, N1-2, Rx, R1, LV1, Pn1, G3-4) a CR și se efectuează peste 4-5 săptămâni după operație.
- **RT paliativă** este indicată în cazul apariției metastazelor în oase a CR. RT se efectuează asupra focarului cu doza unică de 3 sau 4 Gy zilnic până la doza sumară de 20-30 Gy

Criteriile de evaluare:

Eficacitatea nemijlocită:

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Rezultatele la distanță:

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

Contraindicații pentru tratamentul radioterapeutic:

- 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.

C.2.5.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția și prognosticul depind în cea mai mare măsură de stadiul CR în care pacientul este tratat. Astfel, în stadiul Tis-1N0M0 supraviețuirea la 5 ani atinge cifrele 92-95%, în stadiul T2N0M0 – 51-65%, în stadiile T1-4N1-2M0 – 27-50%, iar în stadiul T1-4N0-2M1 – mai puțin de 5%.

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 16. Supravegherea pacienților cu CR

- 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 în 6-12 luni, dacă până la tratament nivelul CEA era mărit);
 - irigoscopia;

- FCS (peste 1 an, apoi 1 dată în 3 ani);
- radiografia/CT 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.).

Notă. Nu există date convingătoare, care confirmă necesitatea investigațiilor regulate după un tratament paliativ reușit efectuat pacienților cu cancer rectal metastatic. Sunt recomandate vizite numai în prezența simptomelor corespunzătoare. Investigațiile de laborator și instrumentale de asemenea se recomandă la apariția simptomelor de avansare cu condiția posibilității tratamentului paliativ ulterior.

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 17. Stările de urgență în CR

- **Ocluzie intestinală decompensată.** 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 (rezeccii obstruative).
- **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 (rezeccii obstruative) 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 rezeccia tumorii primare operabile. Operația, după toaleta aseptică minuțioasă și drenarea cavității abdominale, se finalizează cu aplicarea dializei peritoneale.
- **Hemoragia** profuză din tumoare impune, după o scurtă pregătire preoperatorie, intervenție chirurgicală urgentă îndreptată spre înlăturare tumorii sângerânde în limitele securității oncologice, fără restabilirea continuității intestinale (rezeccii obstruative) în cazul tumorilor local operabile, sau colostomie – în cazul tumorilor local inoperabile.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 18. Complicațiile CR

- 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 – FOB/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 (caseta 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">✓ Tegafurumum✓ 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 CR.	2.1. Ponderea pacienților cu CR depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) (în %)	Numărul pacienților cu CR depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CR depistat în stadiile III și IV pe parcursul ultimului an.
3.	A majora operabilitatea și rezecabilitatea tumorilor maligne ale anusului și rectului.	3.1. Ponderea pacienților cu CR la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale. (în %)	Numărul pacienților cu CR la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CR la care s-au efectuat intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacienților cu CR.	4.1. Ponderea pacienților tratați radical de CR ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament. (în %)	Numărul pacienților tratați radical de CR ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacienților tratați radical de CR ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacienților cu CR.	5.1. Ponderea pacienților tratați paliativ de CR ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament. (în %)	Numărul pacienților tratați paliativ de CR ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacienților tratați paliativ de CR ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.

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 Draganiuc” Secția consultativă str. C.Vîrnav 13	Șef secție consultativă
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).

Anexa 1.

GHIDUL PENTRU PACIENTUL CU CANCER RECTAL (CR)

Cancerul rectal (CR)

Cuprins

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Cancerul rectal

Diagnosticul CR

Tratamentul CR

Întroducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu CR în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu CR, 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 rectal
- ✓ modul în care pacientul poate evita, suspecta cancerul rectal sau poate favoriza stabilirea precoce a diagnosticului de cancer rectal
- ✓ factorii de risc pentru dezvoltarea cancerului rectal, manifestările clinice ale maladii
- ✓ variantele de tratament modern în cancerul rectal
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu cancer rectal

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 rectal și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Cancerul rectal

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

Cauzele dezvoltării cancerului rectal pot fi următoarele:

- **Vârsta.** Riscul de apariție a CR 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 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 CR, este caracterizat prin următoarele:
 - cel puțin 3 cazuri de CCR în familie, dintre care cel puțin un caz este o rudă de gradul întâi (parinte, frate, sora);
 - CCR familial, diagnosticat în două generații succesive (tata-fiu);
 - CCR la o rudă de gradul întâi, apărut înaintea vârstei de 50 de ani.

Există 2 afecțiuni familiale, cu determinare genetică, care cresc riscul de apariție a CR: **polipoza adenomatoasă familială** și **cancerul ereditar colorectal nonpolipozic**. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu aceste 2 afecțiuni, dezvoltă la un moment dat CR, 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 CR 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 in calciu, cresc riscul apariției cancerului rectal.
- **Fumatul.** Studiile medicale au arătat că fumatul (în special consumul exagerat de tutun), crește riscul de neoplasm rectal.
- **Activitatea fizică.** Sedentarismul, lipsa exercițiului fizic regulat, asociate deseori și cu obezitatea, cresc riscul apariției CR.
- **Greutatea corporală.** Persoanele supraponderale au un risc crescut de a dezvolta CR. 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 rectal.

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

Tineți minte: Pentru prevenirea cancerului rectal 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 activitatea 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, maladii Crohn, fisurilor anale cronice etc.).

Manifestările cancerului rectal

Cancerul rectal **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 rectal este în dependență directă de stadiul în care este stabilit diagnosticul, iar tratamentul în stadiile incipiente oferă șansa de vindecare completă la 92-95% pacienți.

Diagnosticul de cancer rectal 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 rectal este suficient de efectuat următoarele investigații:

- test de sângerare ocultă și tușeu rectal - anual sau
- tranzit baritat (irigoscopie) - o data la 5 ani sau
- fibrocolonoscopie totală - o data 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 CR constă în vindecarea pacientului prin înlăturarea tumorii maligne rectale în limitele țesuturilor normale, conform standartelor mondiale moderne de tratament în CR.

Metoda principală de tratament radical în CR 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 rectal se utilizează de asemenea radioterapia în diferite variante și chimioterapia conform diverselor scheme. Aceste metode de tratament uneori sunt însoțite de efecte adverse, care Vă vor fi explicate de medicul curant.

Anexa 2.

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

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU CR			
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
		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	Secția radioterapie
		4	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 CR	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 radioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant
		3	Paliativ
18.	Tratament chirurgical	1	Radical
		2	Paliativ

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

Anexa 3

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 reviuiri 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. Annals of Oncology 28 (Supplement 4). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. iv22–iv40, 2017, doi:10.1093/annonc/mdx224.
2. NCCN rectal carcinoma treatment guidelines. http://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
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. et al. (eds.) American Joint Committee on Cancer 2017. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_20.
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. Monson J.R., Weiser M.R., Buie W.D. et al. // Practice parameters for the management of rectal cancer. Diseases of the colon and rectum. Mai 2013;56 (5): 535-550.
8. 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.
9. Sclafani F, Brown G, Cunningham D et al. Systemic chemotherapy (CT) as salvage treatment for locally advanced rectal cancer (LARC) patients (pts) who fail to respond to neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 4S): abstr 709.
10. Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA, Royal College of Pathologists. Standards and Datasets for Reporting Cancers. Dataset for Colorectal Cancer Histopathology Reports July 2014, 3rd edition. <https://www.rcpath.org/asset/E94CE4A2-D722-44A7-84B9D6829413CFC/> (28 May 2017, date last accessed).
11. 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.