



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Cancerul anal

Protocol clinic național

PCN-360

Chișinău, 2019

Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr.913 din 01.08.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Cancerul anal”

Elaborat de colectivul de autori:

Porfirie Rusu	IMSP Institutul Oncologic
Nicodim Belev	IMSP Institutul Oncologic
Marcel Ciobanu	IMSP Institutul Oncologic
Lidia Gârleanu	IMSP Institutul Oncologic
Nicolae Pînzari	IMSP Institutul Oncologic
Grigore Clecicov	IMSP Institutul Oncologic
Octavian Patrașcu	IMSP Institutul Oncologic
Veaceslav Laur	IMSP Institutul Oncologic
Ciprian Levea	IMSP Institutul Oncologic
Piotr Tuzlucov	IMSP Institutul Oncologic
Iurie Bulat	IMSP Institutul Oncologic
Inga Chemencedji	IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinski	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghenadie Curocichin	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Tamara Andrușca	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
Semion Marga	Comisia de specialitate a MSMPS în Imagistică

CUPRINS

Abrevierile folosite în document.....	4
PREFAȚĂ.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii (CIM 10) și codurile topografice ICD-O-3.....	4
A.3. Utilizatorii.....	4
A.4. Scopurile protocolului.....	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	5
A.6. Data următoarei revizuirii.....	5
A.7. Lista autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului.....	6
A.8. Definițiile folosite în document.....	6
A.9. Informația epidemiologică.....	6
B. PARTEA GENERALĂ.....	7
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional).....	8
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (Centru Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic).....	10
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească (Instituțiile specializate republicane).....	12
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	
<i>C 1.1. Algoritmul diagnostic în CA.....</i>	<i>15</i>
<i>C 1.2. Algoritmul de tratament al CA.....</i>	<i>16</i>
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	
C.2.1. Clasificarea	17
C.2.2. Factorii de risc.....	18
C.2.3. Profilaxia.....	19
<i>C.2.3.1. Profilaxia primară.....</i>	<i>19</i>
<i>C.2.3.2. Profilaxia secundară.....</i>	<i>20</i>
C.2.4. Screening-ul.....	20
C.2.5. Conduita pacientei cu CA.....	20
<i>C.2.5.1. Anamneza.....</i>	<i>20</i>
<i>C.2.5.2. Examenul fizic (date obiective).....</i>	<i>21</i>
<i>C 2.5.3. Investigațiile paraclinice</i>	<i>21</i>
<i>C.2.5.4. Diagnosticul diferențial.....</i>	<i>21</i>
<i>C.2.5.5. Criterii de spitalizare.....</i>	<i>23</i>
<i>C.2.5.6. Tratamentul</i>	<i>23</i>
<i>C.2.5.7. Evoluția și prognosticul.....</i>	<i>27</i>
<i>C.2.5.8. Supravegherea pacienților.....</i>	<i>27</i>
C.2.6. Stările de urgență.....	27
C.2.7. Complicațiile.....	28
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	29
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	32
ANEXE	33
<i>Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu CA.....</i>	<i>33</i>
<i>Anexa 2. Fișa standardizată pentru audit medical bazat pe criterii în CA.....</i>	<i>36</i>
<i>Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare.....</i>	<i>37</i>
BIBLIOGRAFIE.....	38

Abrevierile folosite în document

CA	cancerul anal
CR	cancer rectal
CC	cancer colonic
CCD	centru consultativ-diagnostic
CCR	cancer colorectal
CA	cancer anal
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
HPV	Human Papiloma Virus – Virusul Papiloma Uman
LV	invazie limfovasculară
Mt	metastază
PChT	polichimioterapie
Pn	invazie perineurală
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

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Departamentului Proctologie IMSP IO, constituit din colaboratorii științifici și medicii ordinatori ai departamentului.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind cancerul anal și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ**A.1. Diagnosticul:** Cancer anal**Exemple de diagnostic clinic:**

1. Cancerul anal – CIM 21.0

A.2. Coduri topografice ICD-O-3

C21.0 – Anus, nespecificat (NOS);

C21.1 – Canalul anal;

C21.8 – Leziuni suprapuse ale anusului, rectului și canalului anal.

A.3. Utilizatorii:

- AMP (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
- AMSA (medicii chirurghi, oncologii raionali, medicii endoscopiști, imagiști/ecoscopiști, medicii anatomopatologi);
- 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 CA (confirmat citologic/histopatologic), screening, stadializare, includere în Cancer Regstru Național.
2. A îmbunătăți rezultatele tratamentului CA (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 CA 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 CA.
4. A îmbunătăți calitatea vieții la pacienții cu CA prin optimizarea supravegherii, reabilitării și asistenței paliative.



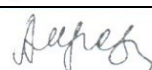

A.5. Data elaborării protocolului: 2019

A.6. Data revizuirii următoare: 2024

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Porfirie Rusu	d.h.ș.m., Cercetător științific principal al Laboratorului științific tumorile toracelui, sistemului digestiv și urogenital, IMSP IO
Nicodim Belev	d.h.ș.m., Cercetător științific coordonator al Laboratorului științific tumorile toracelui, sistemului digestiv și urogenital, IMSP IO
Marcel Ciobanu	d.ș.m., Medic ordinator al secției proctologie, IMSP IO
Lidia Gârleanu	d.ș.m., Cercetător științific superior al Laboratorului științific tumorile toracelui, sistemului digestiv și urogenital, IMSP IO
Nicolae Pînzari	d.ș.m., Șef secție proctologie, IMSP IO
Grigore Clecicov	medic ordinator al secției proctologie, IMSP IO
Octavian Patrașcu	medic ordinator al secției proctologie, IMSP IO
Veaceslav Laur	medic ordinator al secției proctologie, IMSP IO
Ciprian Levca	Cercetător științific al Laboratorului științific tumorile toracelui, sistemului digestiv și urogenital, IMSP IO
Piotr Tuzlucov	Șef Laborator Radioterapie IMSP IO, Responsabil Departamentul Radioterapie
Iurie Bulat	d.h.ș.m., Șef Laborator Chimioterapie IMSP IO, Responsabil Departamentul Chimioterapie
Inga Chemencedji	Șef secției anatomie patologică, IMSP IO

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Persoana responsabilă, semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Oncologie și radioterapie; hematologie și hemotransfuzie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

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

A.9. Informație epidemiologică

Cancerul anal (CA) este o maladie oncologică destul de rară, reprezentând doar 0,4% din toate cazurile noi de cancer din Statele Unite. Incidența este mai mare la femei decât la bărbați, de la 2,0 la 1,5 la 100 000, respectiv de 1,8 la 100 000 populație de ambele sexe. Incidența cancerului anal la bărbați și femei a crescut constant în Statele Unite în ultimul deceniu, majorându-se cu aproximativ 2,2% în fiecare an. Doar în 2014, în Statele Unite s-au estimat 7,210 de cazuri noi de cancer anal, cu 950 de decese. În comparație, în 2008 au fost diagnosticate în întreaga lume doar aproximativ 27 000 de cazuri de cancer anale [2, 3, 19, 22]. Însa problemele diagnosticului precoce, tratamentului oportun, care aproape în toate cazurile se finalizează cu anus artificial, argumentează importanța problemei cancerului anal.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară

Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Adoptarea unui anumit stil de viață, cu respectarea unor indicații, pot preveni apariția CA (Grad B, Nivel Ia, Ib și III) [1, 5, 11, 12, 16, 21, 23, 25].	Recomandat: <ul style="list-style-type: none"> - vaccinarea timpurie anti-HPV; - tratamentul infecțiilor cu HPV; - pastrarea unei greutate corporale adecvate vârstei și genului de activitate (IMC 25-30), - dacă sunteți bărbat homosexual sau dacă aveți mai mulți/multe parteneri/e sexuali – utilizați prezervativele; - evitați relațiile sexuale ocazionale neprotejate; - 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 CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> - Tușeul rectal; - 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 CA 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 CA și după vârsta de 50 de ani în rândul celorlalte persoane (casetă 5) (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> - test de sângerare ocultă (FOBT, dar în special FIT) anual la persoanele din grupurile de risc scăzut și mediu; - tușeul rectal.
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de CA	<i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CA: vârsta de peste 50 de ani; istoricul medical familial (antecedentele heredo-colaterale); istoricul medical personal (infecția cronică cu HPV).	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (casetă 10); • Tușeul rectal;

	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, garguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpatorie a tumorii anorectale etc.) poate fi suspectat CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].	<ul style="list-style-type: none"> • Investigațiile paraclinice (caseta 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ RRS/FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a bioptatului sau direcționarea către CCD a persoanelor cu suspjecție la CA (FOBT/FIT pozitive); ✓ irigoscopia; ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, bazinului pentru excluderea metastazelor la distanță. ✓ IRM bazinului pentru aprecierea răspîndirii procesului tumoral (stadializarea TNM pre-operatorie) 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 CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [8, 13, 15, 21, 22].	<ul style="list-style-type: none"> • Recomandarea consultației specialistului oncoproctolog pacienților cu dificultăți în diagnostic • Aprecierea necesității spitalizării (caseta 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul preoperator	Tratamentul constă în antibioticoterapie (proces peritumoral inflamator), transfuzii de concentrat eritocitar (în anemii), restabilirea/ favorizarea tranzitului intestinal (purgative saline și osmolare, clistire evacuatorii).	Obligatoriu: Tratament concordat cu oncologul/chirurgul conform manifestărilor clinice și complicațiilor prezente ale CA;
3.1. Tratamentul specific	Tratamentul CA este recomandat numai în IMSP Institutul Oncologic conform standartelor contemporane.	
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog; gastroenterolog, proctolog, chirurg – niveluri raional și municipal)		
Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Adoptarea unui anumit stil de viață, cu respectarea unor indicații, pot preveni apariția CA (Grad B, Nivel Ia, Ib și III) [1, 5, 11, 12, 16, 21, 23, 25].	Recomandat: <ul style="list-style-type: none"> - vaccinarea timpurie anti-HPV; - tratamentul infecțiilor cu HPV; - pastrarea unei greutate corporale adecvate vârstei și genului de activitate (IMC 25-30), - dacă sunteți bărbat homosexual sau dacă aveți mai mulți/multe parteneri/e sexuali – utilizați prezervativele;

		<ul style="list-style-type: none"> - evitați relațiile sexuale ocazionale neprotejate; - 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 CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> - Tușeul rectal; - 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 CA 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 CA și după vârsta de 50 de ani în rândul celorlalte persoane (casetă 5) (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> - Tușeul rectal; - 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 CA	<p><i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CA: vârsta de peste 50 de ani; istoricul medical familial (antecedentele heredo-colaterale); istoricul medical personal.</p> <p>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 palpatorie a tumorii anorectale etc.) poate fi suspectat CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].</p>	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (casetă 10); • Tușeul rectal; • Investigațiile paraclinice (casetă 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopsatului sau direcționarea către CCD a persoanelor cu suspjecție la CA (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. • 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 CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [8, 13, 15, 21, 22].	<ul style="list-style-type: none"> Recomandarea consultației specialistului oncoproctolog pacienților cu dificultăți în diagnostic Aprecierea necesității spitalizării (caseta 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul preoperator	Tratamentul constă în antibioticoterapie (proces peritumoral inflamator), transfuzii de concentrat eritocitar (în anemii), restabilirea/ favorizarea tranzitului intestinal (purgative saline și osmolare, clistire evacuatorii).	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratament concordat cu oncologul/ chirurgul conform manifestărilor clinice și complicațiilor prezente ale CA;
3.1. Tratamentul specific	Tratamentul CA este recomandat numai în IMSP Institutul Oncologic conform standartelor contemporane.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratament radical conform stadiului CA (casetele 15.1, 15.2 și 15.3); Tratament paliativ conform stadiului CA (casetele 15.1, 15.2 și 15.3)
4. Supravegherea	La pacienții tratați radical de CA 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 (caseta 10) Investigațiile paraclinice (caseta 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.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 CA (Grad B, Nivel Ia, Ib și III) [1, 5, 11, 12, 16, 21, 23, 25].	<p>Recomandat:</p> <ul style="list-style-type: none"> vaccinarea timpurie anti-HPV; tratamentul infecțiilor cu HPV; pastrarea unei greutate corporale adecvate vârstei și genului de activitate (IMC 25-30),

		<ul style="list-style-type: none"> - dacă sunteți bărbat homosexual sau dacă aveți mai mulți/multe parteneri/e sexuali – utilizați prezervativele; - evitați relațiile sexuale ocazionale neprotejate; - 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 CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> - Tușeul rectal; - 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 CA 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 CA și după vârsta de 50 de ani în rândul celorlalte persoane (casetă 5) (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> - Tușeul rectal; - 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 CA	<p><i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CA: vârsta de peste 50 de ani; istoricul medical familial (antecedentele heredo-colaterale); istoricul medical personal.</p> <p>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, garguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpatorie a tumorii anorectale etc.) poate fi suspectat CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].</p>	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (casetă 10); • Tușeul rectal; • Investigațiile paraclinice (casetă 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopsatului sau direcționarea către CCD a persoanelor cu suspjecție la CA (FOBT/FIT pozitive); ✓ irigoscopia; ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, bazinului pentru excluderea metastazelor la distanță. ✓ IRM bazinului pentru aprecierea răspîndirii procesului tumoral (stadializarea TNM pre-operatorie) 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 CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [8, 13, 15, 21, 22].	<ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea necesității spitalizării prin echipa multidisciplinara (caseta 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul preoperator	Tratamentul constă în antibioticoterapie (proces peritumoral inflamator), transfuzii de concentrat eritrocitar (în anemii), restabilirea/ favorizarea tranzitului intestinal (purgative saline și osmolare, clistere 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 CA este recomandat numai în IMSP Institutul Oncologic conform standartelor contemporane.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 maladii (casetele 15.1, 15.2 și 15.3)
4. Supravegherea	La pacienții tratați radical de CA supravegherea este îndreptată spre depistarea precoce a progresării maladii (Rc, Mt), la pacienții incurabili – spre optimizarea tratamentului simptomatic.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examenul fizic (caseta 10) • Investigațiile paraclinice (caseta 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ palparea abdomenului, tușeul rectal; ✓ FCS anuală cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biotatului; ✓ 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 asistență medicală spitalicească		
Descriere	Motivele	Pașii
1. Spitalizarea	Tratamentul radical al pacienților cu CA reprezintă unica șansă de vindecare. Tratamentul complicațiilor CA este axat pe rezolvarea urgentă/amânată a stărilor de urgență chirurgicală (hemoragie, ocluzie intestinală decompensată,	<p>Criterii de spitalizare în secții profil chirurgical (raional, municipal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • În cazurile de urgență medico-chirurgicală (hemoragie, ocluzie intestinală decompensată, peritonită prin perforație de colon la nivelul tumorii sau diastatică) – intervenție chirurgicală urgentă în volum minimal (laparotomie, derivație externă - colostomie) conform indicațiilor vitale, după o scurtă pregătire necesară preoperatorie.

	<p>peritonită stercorală). Tratamentul paliativ este îndreptat spre ameliorarea calității vieții la pacienții cu CA inoperabil (Grad A, Nivel Ia și Ib) [8, 13, 15, 21, 22, 26].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La pacienții incurabili (st.IV) – la necesitate aplicarea derivațiilor intestinale externe sau interne. <p>Secțiile specializate (nivel republican specializat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cazurile de CA confirmate clinic/ paraclinic/endoscopic/morfologic și cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului CA 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.
<p>2. Diagnostic</p>		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de CA</p>	<p><i>Anamneza</i> permite elucidarea factorilor de risc pentru CA: vârsta de peste 50 de ani; istoricul medical familial (antecedentele heredo-colaterale); istoricul medical personal. 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, garguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpato-rie a tumorii anorectale etc.) poate fi suspectat CA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 18].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic cu tuseul rectal (casetă 10) • Investigațiile paraclinice (casetă 11) <ul style="list-style-type: none"> ✓ RRS sau FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea patomorfologică a biopstatului; ✓ irigoscopia (la necesități); ✓ radiografia cutiei toracice; ✓ USG organelor cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, bazinului pentru excluderea metastazelor la distanță (la indicații și posibilități). ✓ 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>
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul specific</p>	<p>Tratamentul CA 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) [8, 13, 15, 21, 22,</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratament radical conform stadiului CA (casetele 15.1, 15.2 și 15.3) - Tratament paliativ conform stadiului CA (casetele 15.1, 15.2 și 15.3)

<p>4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supravegherea</p>	<p>26]. La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medic de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<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

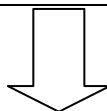
C 1.1. Algoritmul diagnostic în CA

I. Suspectarea CA

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

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

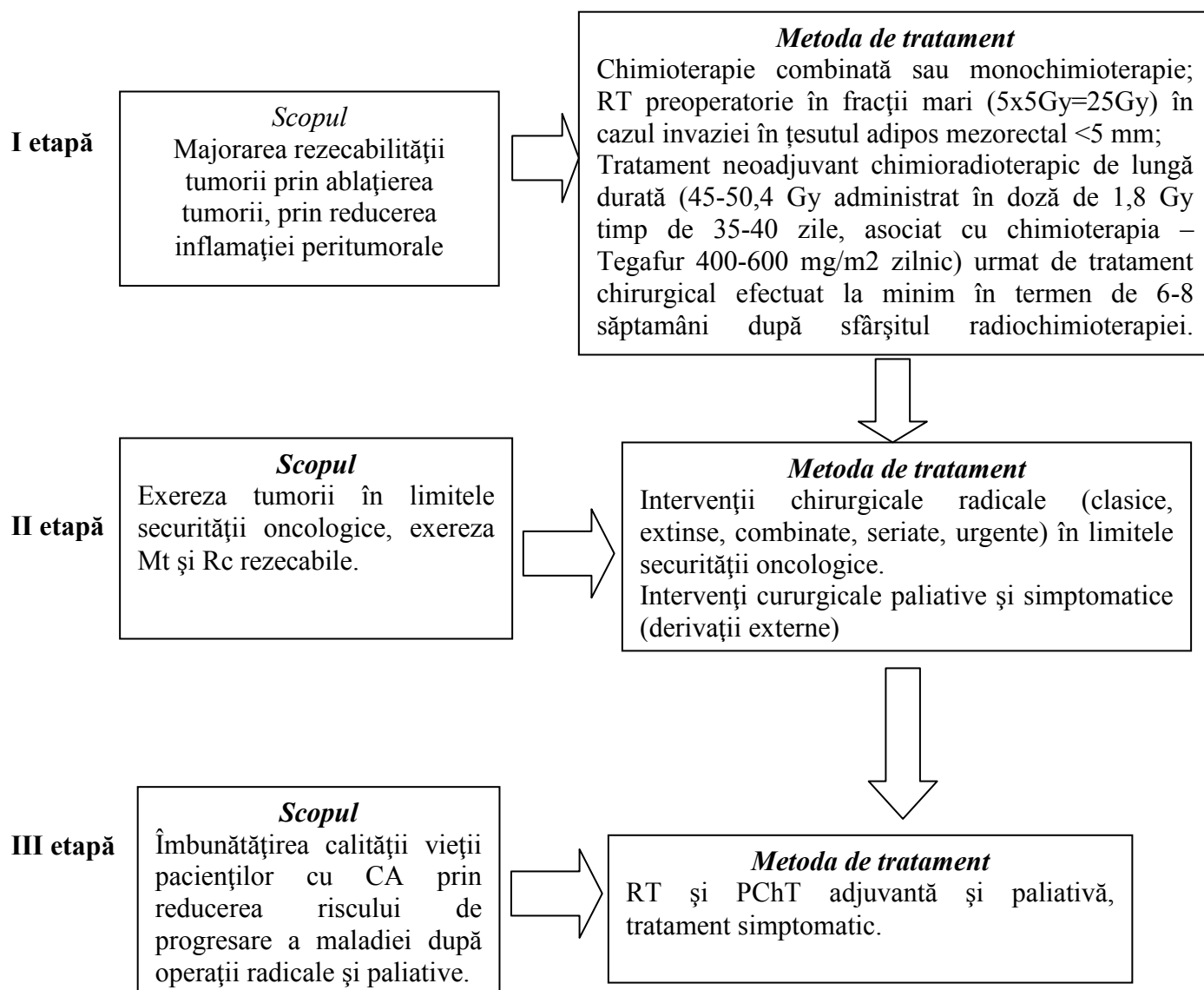
Semnele clinice de concreștere în alte organe (eliminări de gaze și fecale pe căile urinare sau din vagin la femei, dureri lombare etc.)



II. Confirmarea diagnosticului de CA

1. Tușeul rectal cu prelevarea biopsiei și cu examinarea citologică și patomorfologică a bioptatului;
2. RRS/FCS cu prelevarea biopsiei și cu examinarea citologică și histologică a bioptatului;
3. Palparea, punția, biopsia g/l inghinali măriți cu prelevarea biopsiei și cu examinarea citologică și histologică a bioptatului;
4. Irigoscopia;
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 radiochimioterapeutic preoperator;
7. RMN bazinului pentru stadializarea pre-tratament (aprecierea profunzimii invaziei tumorale în peretele anal și țesutul adipos mezorectal și starea ganglionilor limfatici mezorectali/pelvieni/inghinali 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 CA



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea CA:

CLASIFICAREA CLINICĂ TNM a CA [4]:

(ediția a 8-a, anul 2017)

Notă: Această clasificare se aplică pentru carcinoamele canalului anal și regiunii perianale (anterior de marginea anală). Acest capitol include, de asemenea, clasificarea patologică și stadializarea carcinoamelor din regiunea perianală.

- **Categoria T - tumoarea primară:**

Criteriile:

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

T0 - Tumoarea primară nu este evidențiată.

Tis – Leziune intraepitelială scuamoasă cu grad înalt de diferențiere (denumită anterior carcinom in situ, boala Bowen, neoplazia intraepitelială anală II-III, neoplazia intraepitelială anală de grad înalt).

T1 - Tumoarea până la 2.0 cm în cel mai mare diametru);

T2 - Tumoarea mai mare de 2,0 cm, dar până la 5.0 cm în cel mai mare diametru;.

T3 - Tumoarea mai mare de 5.0 cm în cel mai mare diametru;

T4 - Tumoarea de orice dimensiuni care invadează direct organul/organele adiacente, cum ar fi vaginul, uretra, vezica urinară;

- **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 ganglioni limfatici regionali inghinali, mezorectali, iliaci interni sau iliaci externi.

N1a - Metastaze în ganglionii limfatici inghinali, mezorectali sau iliaci interni.

N1b – Metastaze numai în ganglionii limfatici iliaci externi.

N1c - Metastaze în ganglionii limfatici iliaci externi, dar și în ganglionii limfatici inghinali, mezorectali sau iliaci interni (N1a).

Notă: Pentru **anus** ganglioni limfatici regionali sunt considerați ganglionii **mezorectali, inghinali superficiali și profunzi**, de pe traectul **arterei rectale superioare(hemoroidale), arterelor iliace externe și interne (hipogastrice)**. 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 la distanță.

M1 – Metastaze la distanță.

sau metastaze peritoneale:

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	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIA

T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIIA
T3	N0	M0	IIB
T3	N1	M0	IIIC
T4	N0	M0	IIB
T4	N1	M0	IIIC
Orice T	Orice N	M1	IV

TIPURILE HISTOPATOLOGICE:

- Carcinom cu celule scuamoase
- Adenocarcinom
- Carcinom cu celule bazale
- Carcinom verucos
- Carcinom mucinos
- Carcinom nediferențiat
- Carcinom neuroendocrin cu grad înalt de diferențiere (cu celule mari, cu celule mici)

CLASIFICAREA WHO [7]:

- 8070 – Carcinom cu celule scuamoase (NOS);
- 8077 – Noplazie scuanoasă intraepitelială, grad înalt (anterior – maladia Bowen);
- 8051 – Carcinom verucos (NOS);
- 8020 - Carcinom nediferențiat (NOS);
- 8140 – Adenocarcinom (NOS);
- 8542 – Maladia Paget, extramamară
- 8480 - Adenocarcinomul mucinos
- 8090 - Carcinom cu celule bazale (NOS);
- 8246 - Carcinom neuroendocrin;
- 8041 - Carcinom neuroendocrin cu celule mici;
- 8013 - Carcinom neuroendocrin cu celule mari;
- 8244 - Carcinom adenoneuroendocrin mixt.

REGISTRUL DE DATE VARIABLE COLECTATE:

1. Localizarea tumorii: anală, perianală sau perineală; și stângă/ dreaptă/ anterioară/ posterioară/ laterală;
2. Statutul HIV;
3. Sexul;
4. Gradul de diferențiere;
5. Statutul HPV și expresia p16 și p 18.

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 CA

Caseta 2. Factori de risc.

- **Infecția cu HPV și expresia p16 sau p18.** Cel mai important factor de risc pentru cancerul anal cu celule scuamoase este infecția anusului, colului uterin sau vulvei cu HPV, în primul rând tipurile 16 și 18. Dovezi recente arată că practic fiecare carcinom scuamos anal este legat de HPV, deși persistă incertitudinea cu privire la impactul diferitelor subclasificări ale virusului. O meta-analiză recentă sugerează că HPV 16 se găsește mai frecvent (75%) și HPV 18 mai puțin frecvent (10%)

în carcinoamele anale decât în carcinoamele de col uterin [1, 2, 5, 11, 12, 16].

- **Comportamentul sexual.** Este demonstrat că bărbații homosexuali, persoanele cu un comportament sexual dezorientat, persoanele cu multipli parteneri/pertenere sexuale sunt mai des afectați de cancerul anal [1, 21, 23, 25].
- **Imunosupresia.** La persoanele cu deficiențe imunologice (infecție HIV/SIDA, administrarea imunosupresorilor etc.) mai des apare cancerul anal.
- **Vârsta.** Riscul de apariție a CA 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 CA, 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.

Exista 2 afecțiuni familiale, cu determinare genetică, care cresc riscul de apariție a CCR și CA: **polipoza adenomatoasă familială** și **cancerul ereditar colorectal nonpolipozic**. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu aceste 2 afecțiuni, dezvoltă la un moment dat CCR și/sau CA, 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 CA crește în următoarele situații:
 - infecția cronică cu HPV;
 - 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 anal.
- **Fumatul.** Studiile medicale au arătat că fumatul (în special consumul exagerat de tutun), crește riscul de neoplasm anal.
- **Activitatea fizică.** Sedentarismul, lipsa exercițiului fizic regulat, asociate deseori și cu obezitatea, cresc riscul apariției CA.
- **Greutatea corporală.** Persoanele supraponderale au un risc crescut de a dezvolta CA. 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 anal.

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 3. Profilaxia primară

- tratamentul/profilaxia infecției cu HPV [21, 23, 25];
- 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 [9, 10, 14];
- 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 (papilomatoza anală, perineală, fisurile anale cronice etc.).
- Notă.* Persoanele din grupul cu risc înalt pentru CA (caseta 5) necesită efectuarea anuală a FCS.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Grupul de risc de dezvoltare al CA:

- **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 tușeu 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. Riscul este mai mare la persoane cu infecție cronică HPV. 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 CA

Caseta 6. Obiectivele procedurilor de diagnostic în CA

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

Caseta 7. Procedurile de diagnostic în CA

- Anamnezic
- Examenul clinic
- Cercetarea regiunii perineale, anale, 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 CA

- 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 CA (caseta 2).

Caseta 9. Recomandări pentru evaluarea cauzei CA

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

C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 10. Datele obiective în CA:

- 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 CA

Investigații pentru confirmarea CA (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;
- Radiografia/CT 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 CA:

- Polipii, polipoza rectoanala, condilomatoza rectoanala
- 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, colonului și anusului, datele subiective și obiective (fizicale) nu sunt suficiente pentru a diferenția CA 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 rectoanala, condilomatoza rectoanala

- ✓ Diferențierea finală între polipii/condiloamele anale și CA se efectuează numai pe baza examinării

histologice a biopstatelor sau polipilor excizați chirurgical/endoscopic, deoarece polipii rectali și anali (în special cei adenomatoși) sunt considerați drept maladie precanceroasă obligatorie, iar momentul malignizării polipului nu poate fi prezis prin examenul clinic/endoscopic.

➤ **Boala hemoroidală și fisura anală**

✓ Examinarea locală (tușeul rectal) și endoscopică (RRS/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”, stenoizarea lumenului, aceste afecțiuni sunt segmentare și destul de rar afectează de obicei rectul și anusul.

✓ 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 mucopurulent. 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 CA 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 anevrisme ale aortei abdominale, sunt aorto-iliac, administrarea de vasopresină, cocaină, contraceptive orale.

✓ Debutul acut al maladiei fără anamneză caracteristică CA.

✓ Adesea diagnosticul preoperator este extrem de dificil, mai ales în condiții de urgență (când explorarea endoscopică a unui colon/rect 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 CA

- Diagnosticul de CA stabilit clinic și paraclinic, verificat radiografic, endoscopic și morfologic.
- Diagnosticul de polipi/polipoză rectoanală stabilit clinic și paraclinic, verificat imagistic, endoscopic și morfologic, când înlăturarea endoscopică în condiții de ambulator este imposibilă.
- Fisurile anale cronice cu suspjecție la malignizare.
- Urgențele medico-chirurgicale cu suspjecție la CA.
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului.

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 15.1. Principiile de tratament radical în CA [15, 18, 21, 23]

Scopul tratamentului radical în CA constă în vindecarea pacientului prin ablația (chirurgicală, chimio- sau radioterapeutică) tumorii maligne anale, conform standartelor mondiale moderne de tratament în CA. Metoda de tratament în CA direct depinde de varianta histopatologică a tumorii.

- În CA **scuamos, verucos**, care constituie circa 70-80% din toate CA, standardul „de aur” contemporan de tratament este chimioradioterapia cu utilizarea combinației de cisplatină și fluoruracil. În cazul contraindicațiilor pentru chimioterapie se efectuează radioterapia preoperatorie de lungă durată (45-50,4Gy administrat în doză de 1,8 Gy timp de 35-40 zile. Intervenția chirurgicală este indicată în tratamentul formelor incipiente ale CCA, în caz de contraindicații pentru tratament chimioradioterapic și în cazurile Rc maladii. În cazul prezenței tumorii reziduale după finalizarea curei deplene de chimioradioterapie se efectuează intervenția chirurgicală, volumul cărei este concretizat individual (excizia locală a tumorii, EAPR, limfadenectomia inghinală [operația Ducuing, operația Ducuing-Melnikov]).
- În CA cu celule bazale tratamentul debutează cu intervenția chirurgicală minim invazivă – excizia (electroexcizia) locală a tumorii cu respectarea limitelor securității oncologice (R0), în special în tumorile cu dimensiuni mici. Tratamentul continuă cu radioterapia preoperatorie de lungă durată (45-50,4Gy administrat în doză de 1,8 Gy timp de 35-40 zile. Radioterapia poate fi asociată cu chimioterapia – preparatele fluorpirimidinice 400-600 mg/m² zilnic. În cazul prezenței tumorii reziduale după finalizarea curei deplene de radioterapie se efectuează intervenția chirurgicală de volum extins, care este concretizat individual (reexcizia locală a tumorii, EAPR, limfadenectomia inghinală [operația Ducuing, operația Ducuing-Melnikov]).
- În maladia Paget anală debutul tratamentului constă în excizia extinsă a tumorii primare și ariilor de metastazare - EAPR, limfadenectomia inghinală [operația Ducuing, operația Ducuing-Melnikov]).
- În cazul CA cu structura histologică de adenocarcinom de tip intestinal tratamentul este identic cu cel utilizat în CR cu localizare inferioară ampulară - radiochimioterapie 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. Volumul operației este concretizat individual (excizia locală a tumorii, EAPR, limfadenectomia inghinală [operația Ducuing, operația Ducuing-Melnikov]), respectându-se principiile operațiilor radicale:

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, minim 14 – Mezorectumectomie totală clasică (caseta 1), iar, în cazul verificării metastazării ganglionare, intervenția chirurgicală radicală trebuie asociată cu limfadenectomie inghinală [operația Ducuing, operația Ducuing-Melnikov];
- 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.

Caseta 15.2. Principiile de tratament paliativ în CA:

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 **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. În cazul prezenței metastazelor unice (solitare) la distanță (ovare, ficat, pulmonii etc.) este indicată înlăturarea lor simultană paliativă cu operația pe intestin.

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

• **Tratament simptomatic.**

Caseta 15.3. Principiile de PChT în CA [13, 15, 18, 19]:

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 CA scuamos ca monoterapie;
- În asociere cu radioterapia în perioada preoperatorie în stadiile II, III ale CA cu structura histologică de **adenocarcinom de tip intestinal**;
- În asociere cu radioterapia în perioada postoperatorie la necesitate și indicații;
- Ca tratament adjuvant în stadiile II (G3, Rx, R1, Pn1, LV1) și III (6 cicluri);
- În formele avansate;
- În formele recidivate;
- La pacienții cu metastaze hepatice pe cale intraarterială;
- La pacienții cu metastaze hepatice - chimoembolizare 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 + Cisplatin 120mg/m² i.v. 4zi fiecare 5-6 săptămâni;
 - MLF: Mitomycinum* C 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 um 350mg/m² i.v., fiecare 3 săptămâni
 - Raltitrexedum* 3mg/m² i.v., fiecare 3 săptămâni
 - Bevacizumabum um 5mg/kg i.v., fiecare 2 săptămâni
 - Cetuximabum 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 um: Capecitabinum 2500mg/m² per os 14 zile + Oxaliplatinum 85-130mg/m² i.v., fiecare 3-4 săptămâni + Bevacizumabum um 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 um: Capecitabinum 2000mg/m² per os 1-14zi + Irinotecanum um 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 + Cetuximabumum 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 +/- 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;

Cisplatin – 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, palpare, 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 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.

Caseta 15.4. Principiile de RT în CA [8, 21, 26]:

Criteriile de spitalizare în secțiile specializate:

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific radioterapeutic;
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific;
- Lipsa patologiilor 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 PChT în perioada preoperatorie în stadiile II (T4a, T4b), III;
- În asociere/fără asociere cu PChT în perioada postoperatorie ca tratament adjuvant în stadiile II (G3, Rx, R1, Pn1, LV1) și III;
- În formele avansate;
- În formele recidivate;
- La pacienții care refuză operația;
- La pacienții cu metastaze în oase.

Selectarea radioterapiei:

RT preoperatorie (neoadjuvantă) ca component al tratamentului asociat și complex în CA este 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.

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 CA în care pacientul este tratat. Astfel, în stadiul Tis-1N0M0 supraviețuirea la 5 ani atinge cifrele 95%, în stadiul T2N0M0 –65-70%, în stadiile T1-4N1-2M0 – până la 40%, iar în stadiul T1-4N0-2M1 – mai puțin de 5%.

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 16. Supravegherea pacienților cu CA

- Pacienții se vor afla la supravegherea medicului de familie, oncologului raional, medicului specialist proctolog din CCD Institutul Oncologic.
- **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/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.).

Notă. Nu există date convingătoare, care confirmă necesitatea investigațiilor regulate după un tratament paliativ reușit efectuat pacienților cu cancer anal 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 CA

- **Ocluzie intestinală decompensată.** Pacienții, după o scurtă pregătire preoperatorie, necesită intervenție chirurgicală urgentă axată primordial pe rezolvarea ocluziei (laparotomie, colostomie) ca etapă inițială 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 - EAPR.
- **Perforația/penetrația tumorii anale, paraproctite tumorale.** Pacienții, după o scurtă pregătire preoperatorie, necesită intervenție chirurgicală urgentă axată primordial spre lichidarea defectului intestinal și semnelor de invazie/inflamație în organele adiacente. Volumul operației depinde de starea generală a pacientului. Tumorile perforate necesită înlăturare în limitele securității oncologice la posibilitate. În majoritatea cazurilor se recurge la colostomie și sanarea/drenarea structurilor/organelor implicate în procesul tumoral/inflamator.
- **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 colostomei și dializei peritoneale.
- **Hemoragia** profuză din tumoare impune, după o scurtă pregătire preoperatorie, intervenție chirurgicală urgentă îndreptată spre înlăturare tumorii sângerânde în limitele securității oncologice, în cazul tumorilor local operabile, sau colostomie cu tamponarea compresivă hemostatică a canalului anal – în cazul tumorilor local inoperabile.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 18. Complicațiile CA

- Ocluzie intestinală (compensată, sub- și decompensată)
- Perforația intestinului (tumoarală) cu implicarea structurilor/organelor adiacente
- Proces inflamator perifocal, abces paratumoral, peritonită, pelvioperitonită, paraproctită tumorală.
- Hemoragie

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de AMP	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente:
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente:
D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente:

	<p>Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale paliative, urgente (caseta 15)</p> <p>Set pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale urgente</p> <p>Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice ✓ antibiotice etc.
<p>D.4. Secțiile specializate (nivel republican specializat):</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:</p> <p>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:</p> <p>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"> ✓ Tegafur ✓ Capecetabină ✓ 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 CA.	2.1. Ponderea pacienților cu CA depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II). (în %)	Numărul pacienților cu CA depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CA 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 CA la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale. (în %)	Numărul pacienților cu CA la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CA la care s-au efectuat intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacienților cu CA.	4.1. Ponderea pacienților tratați radical de CA ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament. (în %)	Numărul pacienților tratați radical de CA ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacienților tratați radical de CA ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacienților cu CA.	5.1. Ponderea pacienților tratați paliativ de CA ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament. (în %)	Numărul pacienților tratați paliativ de CA ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacienților tratați paliativ de CA ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.
6.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical și paliativ al pacienților cu CA.	4.1. Prevalența /Proporția pacienților ce sunt în viață cu diagnosticul de CA la 100 000 populație (în %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de CA ce sunt în viață la sfârșitul anului de studiu.	Numărul populației Republicii Moldova.

Ghidul pentru pacientul cu cancer anal (CA) Cancerul anal (CA)

Cuprins

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați
Cancerul anal
Diagnosticul CA
Tratamentul CA

Întroducere

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

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 anal și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Cancerul anal

Cancerul anal – este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care apar la nivelul anusului și/sau țesuturilor perianale și cresc rapid cu formarea diferitor mase, numite tumori. Cancerul anal se dezvoltă în toate grupurile de vârstă, dar cel mai des se întâlnește la persoanele peste 50 de ani. Mai frecvent această maladie afectează bărbații homosexuali, persoanele cu deficiențe imunologice, persoanele cu mulți parteneri sexuali. Cancerul anal este o maladie relativ rară, dar tratamentul ei este complicat, de durată și aproape în toate cazurile se finalizează cu anus artificial.

Cauzele dezvoltării cancerului anal pot fi următoarele:

- **Infecția cu HPV și expresia p16 sau p18.** Cel mai important factor de risc pentru cancerul anal cu celule scuamoase este infecția anusului, colului uterin sau vulvei cu HPV, în primul rând tipurile 16 și 18. Dovezi recente arată că practic fiecare carcinom scuamos anal este legat de HPV, deși persistă incertitudinea cu privire la impactul diferitelor subclasificări ale virusului. O meta-analiză recentă sugerează că HPV 16 se găsește mai frecvent (75%) și HPV 18 mai puțin frecvent (10%) în carcinoamele anale decât în carcinoamele de col uterin.
- **Comportamentul sexual.** Este demonstrat că bărbații homosexuali, persoanele cu un comportament sexual dezorientat, persoanele cu mulți parteneri/perteneri sexuale sunt mai des afectați de cancerul anal.
- **Imunosupresia.** La persoanele cu deficiențe imunologice (infecție HIV/SIDA, administrarea imunosupresorilor etc.) mai des apare cancerul anal.

- **Vârsta.** Riscul de apariție a CA 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 CA, 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.Exista 2 afecțiuni familiale, cu determinare genetică, care cresc riscul de apariție a CA: **polipoza adenomatoasă familială** și **cancerul ereditar colorectal nonpolipozic**. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu aceste 2 afecțiuni, dezvoltă la un moment dat CA, 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 CA 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;
 - fisurile cronice anale, procesele inflamatorii cronice anorectale;
 - 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 anal.
- **Fumatul.** Studiile medicale au arătat că fumatul (în special consumul exagerat de tutun), crește riscul de neoplasm anal.
- **Activitatea fizică.** Sedentarismul, lipsa exercițiului fizic regulat, asociate deseori și cu obezitatea, cresc riscul apariției CA.
- **Greutatea corporală.** Persoanele supraponderale au un risc crescut de a dezvolta CA. 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 anal.

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

Tineți minte: Pentru prevenirea cancerului anal urmați recomandările:

- păstrați o greutate normală, evitați obezitatea;
- alimentați-vă sănătos: consumați o varietate cât mai mare 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 fumatul;
- dacă sunteți bărbat homosexual sau dacă aveți mai mulți/multe parteneri/e sexuali – utilizați prezervativele;

- evitați relațiile sexuale ocazionale neprotejate;
- 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 anali și rectocolici, colitei ulcerative, maladiei Crohn, fisurilor anale cronice etc.).

Manifestările cancerului anal

Cancerul anal *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/anus, scaun instabil, garguiment intestinal, constipații, în special alternate de diaree, amestecuri patologice la scaun (mucus, sânge, puroi sau combinația acestora), determinarea palpatorie a tumorii anorectale etc.);

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

Dacă observați unele din aceste manifestări clinice la Dstră, nu ezitați, adresați-vă medicului.

Tineți minte: Succesul tratamentului în cancerul anal 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 anal se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin examinarea, palparea (tuseul rectal) regiunii perineale/anorectale, 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 anal 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 CA constă în vindecarea pacientului prin înlăturarea tumorii maligne anale în limitele țesuturilor normale, conform standartelor mondiale moderne de tratament în CA.

Metoda principală de tratament radical în CA este cea chirurgicală. Intervenția chirurgicală 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 anal se utilizează de asemenea chimioterapia și 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.

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

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU CA			
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 CA	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 CA	
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate	
		4	Alte cauze neatribuite CA	
		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 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 Ib
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. R. Glynne-Jones, P. J. Nilsson, C. Aschele, V. Goh, D. Peiffert, A. Cervantes & D. Arnold. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii10–iii20, 2014. doi:10.1093/annonc/mdl159. Published online 6 July 2014
2. 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.
3. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud E et al. // Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study, *Int J Cancer*; Jul 15 2011; 129 (2): 433-439
4. American Cancer Society, Anal Cancer: Key Statistics, 2015; www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics. Accessed Oct 16, 2015.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
6. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, et al. High-sensitivity papilloma virus genotype reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *European journal of cancer*. Apr 2015; 51 (6) 776-785.
7. Berry JM, Jay N, Cranston RD, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer*. Mar 1 2014; 134 (5); 1147-1155
8. Bosman FT, Corneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *World Health Organizations Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010.
9. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1266-1297.
10. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Anal Cancer, 2015 <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>