

## EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL NEOADJUVANT ÎN CANCERUL DE RECT JOS SITUAT, LOCAL AVANSAT. EXPERIENȚA UNEI SINGURE ECHIPE CHIRURGICALE

Maria-Gabriela Aniței ✉, V. Scripcariu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași,  
Departamentul de chirurgie, Clinica Chirurgie, Institutul Regional de Oncologie Iași

### ***EVALUATION OF THE NEOADJUVANT TREATMENT'S TUMOR RESPONSE IN LOCALLY ADVANCED LOW RECTAL CANCER. ONE SURGICAL TEAM EXPERIENCE***

**(Abstract):** BACKGROUND: The gold standard in low rectal cancer today is a multimodal approach, tailored for each patient. AIM: The aim of this study was to evaluate the histopathological tumor response after long term neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer and the possibilities of preserving the anal sphincter. MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed 115 cases of advanced low rectal cancer that received preoperative treatment and underwent rectal resection with total mesorectal excision. The pretreatment tumor-node-metastasis stage (cTNM) was as follows: 38 patients were assigned as stage II and 77 patients as stage III. Long-term radiotherapy was delivered at a median dose of 47.24 Gy ( $\pm$  5.47 Gy) and for 80 patients (69.56%) was associated with chemotherapy. The tumors “downstaging” was defined as any pathologic stage (ypTNM) less than pretreatment imaging stage (cTNM). Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy was performed in safety oncological conditions. RESULTS: Comparison of preoperative and pathologic staging revealed that the depth of invasion was downstaged in 42 patients (36.52%) and lymph nodes status was downstaged in 16 patients of 77 patients (20.77%). Complete regression with absence of residual cancer was reported in 6 patients (5.21%). The sphincter sparing surgery was performed in 38 patients (33.04%). The procedures performed were resections considered low and very low, with total mesorectal excision and ratio hand sewn anastomosis/double stapled anastomosis was 20 to 18. CONCLUSION: The response to neoadjuvant treatment in rectal cancer is an important factor in preserving the anal sphincter in low rectal cancer.

**KEY WORDS:** RECTAL CANCER; NEOADJUVANT THERAPY; CHEMOTHERAPY; RADIOTHERAPY; TUMOR RESPONSE; TOTAL MESORECTAL EXCISION

**SHORT TITLE:** Răspunsul tumoral la tratamentul neoadjuvant în cancerul de rect  
Neoadjuvant treatment's tumor response in rectal cancer

**HOW TO CITE:** Aniței MG, Scripcariu V. [Evaluation of the neoadjuvant treatment's tumor response in locally advanced low rectal cancer. One surgical team experience]. *Jurnalul de chirurgie (Iași)*. 2013; 9(1): 35-41.  
DOI: 10.7438/1584-9341-9-1-5.

### **INTRODUCERE**

Standardul actual de tratament în cancerul de rect ampular mijlociu și inferior, local avansat (stadiul II și III) este reprezentat de radio(chimio)terapie neoadjuvantă urmat de tratament chirurgical cu viză de radicalitate oncologică [1].

Adenocarcinoamele rectale sunt tumori moderat radiosensibile.

Radiosensibilitatea este dependentă de doza de radioterapie și de asocierea chimioterapiei concomitente. Radioterapia preoperatorie este de preferat celei postoperatorii datorită toxicității mai scăzute

Received date: 20.12.2012

Accepted date: 30.12.2012

**Adresa de corespondență:** Dr. Maria-Gabriela Aniței  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași”, Școala Doctorală,  
Str. Universității, nr.16, 700115, Iași, Romania  
Tel.: 0040 (0) 232 30 16 28; 0040 (0) 232 30 16 42  
E-mail: dr.mgabriela@gmail.com

și eficacității mai crescute asupra controlului local [2]. Cu toate acestea, nu toți pacienții au aceeași sensibilitate la tratamentul neoadjuvant; unele tumori prezintă un răspuns bun la radioterapie putând fi chiar sterilizate (răspuns complet anatomo-patologic - pCR) în timp ce, pentru aproximativ 30% dintre tumori, răspunsul la tratamentul neoadjuvant este slab sau absent.

Incidența răspunsului complet anatomo-patologic al tumorii și sterilizarea ganglionilor peritumorali variază între 10 și 30% [3], acest răspuns fiind asociat cu scăderea recidivei locale, îmbunătățirea supraviețuirii fără recidivă și creșterea ratei de prezervare a sfincterului anal.

Răspunsul tumorii la tratamentul neoadjuvant este evaluat prin examen anatomo-patologic (ypTNM), „down-stage” tumoral fiind definit ca reducerea stadiului cTNM în urma radioterapiei (cTNM vs pTNM).

Această lucrare își propune să evalueze răspunsul la tratamentul neoadjuvant în cancerul de rect jos situat, local avansat precum și evaluarea posibilităților de prezervare a sfincterului anal.

Studiul a obținut avizul etic favorabil eliberat de Comisia de Etică a Cercetării din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași.

## MATERIAL ȘI METODĂ

### *Selecția pacienților*

În perioada 1 ianuarie 2006 – 31 decembrie 2011 au fost operați, cu viză de radicalitate oncologică, în Clinica III Chirurgie Spital „Sf. Spiridon” Iași, un număr de 319 pacienți diagnosticați cu adenocarcinom rectal (tumoră situată  $\leq 15$  cm de marginea anală). Dintre aceștia, au fost incluși în acest studiu 115 pacienți care au îndeplinit următoarele criterii:

- tumora a fost localizată la maxim 10 cm de la marginea anală (măsurare colonoscopică) sau limita sa inferioară a fost situată la cel puțin 2 cm de sfincterul anal intern (denumite *tumori de rect jos situate*);

- pacienții au fost supuși tratamentului neoadjuvant radio(chimio)terapic de lungă durată;
- pacienții nu au avut istoric personal de iradiere a zonei pelvine.

Au fost excluși din acest studiu tumorile rectale altele decât adenocarcinom și pacienții cu funcția sfincterului anal precară, tumori care invadeau sfincterul anal, tumora cu limita inferioară situată la sub 5 cm de marginea anală sau sub 2 cm de limita superioară a sfincterului anal, pacienți care nu au fost supuși tratamentului radioterapic neoadjuvant.

### *Evaluarea preterapeutică a pacienților*

Toți cei 115 pacienții au fost evaluați preterapeutic prin tușeu rectal, ecografie abdominală și radiografie toracică incidență postero-anterioară precum și rectoscopie rigidă sau colonoscopie flexibilă cu recoltare de biopsii din tumoră. Evaluarea preterapeutică a fost realizată prin examen computer tomografic abdomino-pelvin sau examenul RMN pelvin. Atunci când au existat dificultăți în stadializarea preterapeutică, au fost efectuate asociat cele 2 investigații.

Aprecierea localizării tumorii față de marginea anală precum și localizarea tumorii pe peretele rectal au fost apreciate prin tuseu rectal, rectoscopie rigidă sau ecografie endorectală.

Pentru unii pacienți, a fost efectuată și clismă baritată pentru evaluarea întregului cadru colonic precum și pentru aprecierea tumorii rectale. Datorită dificultăților de acces la examenul CT sau RMN, statusul N preterapeutic nu a putut fi apreciat pentru 10 pacienți (8,7%).

Clasificarea TNM preterapeutică a tumorii precum și gradul de diferențiere histopatologică al biopsiilor tumorale sunt prezentate în Tabelul I.

Preoperator, evaluarea imagistică a răspunsului la tratamentul neoadjuvant a fost realizată prin explorare RMN, CT sau/și ecografie endorectală pentru un număr mic de pacienți, datorită dificultăților de acces la aceste investigații, în acea perioadă.

### Tratamentul neoadjuvant

Toți pacienții au primit tratament neoadjuvant care a constat în radioterapie externă. Pentru 80 de pacienți (69,56%) s-a asociat și chimioterapia neoadjuvantă (Tabel I) care a constat în capecitabină administrată oral pentru 63 pacienți (54,78%), cu o doză de 1650 mg/m<sup>2</sup> pe zi și alte regimuri bazate pe fluoropirimidine, pentru 17 pacienți.

**Tabel I** Caracteristicile demografice, clinice, anatomo-patologice și de tratament neoadjuvant

Vârsta (ani)	61,66± 9,98 (40-82)
Sex	
M [n (%)]	72 (62,60)
F [n (%)]	43 (37,40)
Clasificarea preterapeutică (cTNM)	
T <sub>2</sub> [n (%)]	19 (16,52)
T <sub>3</sub> [n (%)]	67 (58,26)
T <sub>4</sub> [n (%)]	29 (25,21)
N <sub>0</sub> [n (%)]	28 (24,34)
N <sub>+</sub> [n (%)]	77 (66,95)
N <sub>x</sub> [n (%)]	10 (8,7%)
Localizarea tumorii (cm)*	6,7± 0,9 (5-8)
Tratament neoadjuvant	
Doza radioterapie (Gy)	47,24± 5,47 (30-52,9)
CHT neoadjuvantă [n (%)]	80 (69,56)
Capecitabina [n (%)]	63 (78,75)
Alte scheme [n (%)]	17 (21,25)

\* distanța de la marginea anală

Regiunea de interes supusă iradierii a fost stabilită prin simulare computer tomografică și a cuprins volumul tumoral, mezorectul de la nivelul promontoriului până la inserția muschilor ridicători anali pe peretele rectal, iar posterior până în spațiul presacrat. Au fost incluși în câmpul de iradiere și ganglionii pelvini, obturatori, precum ganglionii iliaci externi, atunci când tumora a fost situată pe peretele anterior rectal. Deoarece marginea inferioară a tumorii a fost situată la peste 5 cm de marginea anală, sfincterul anal, spațiul perianal sau ischiorectal nu a fost supus iradierii. S-a evitat, pe cât posibil, includerea intestinului subțire în volumul de iradiere.

### Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical cu viză de radicalitate oncologică a fost aplicat tuturor

pacienților (rezeție R<sub>0</sub>), realizându-se excizia completă de mezorect [4,5]. Pentru pacienții la care condițiile oncologice și anatomice au permis și în funcție de experiența chirurgului, a fost efectuat un procedeu chirurgical rezețional cu păstrarea sfincterului anal, cu anastomoză colo-rectală / colo-anală manuală sau mecanică. Pentru situațiile în care limita de rezeție distală nu a fost corespunzătoare sau condițiile anatomice nu au permis efectuarea unei anastomoză în condiții de siguranță oncologică, a fost realizată excizia abdomino-perineală a rectului. O rezeție de tip Hartmann, cu excizie completă de mezorect a fost efectuată când anastomoză a fost considerată nesigură sau când excizia abdomino-perineală a rectului a fost considerată o soluție hazardată.

### Evaluarea anatomo-patologică a pieselor de rezeție chirurgicală

Piesele de rezeție chirurgicală au fost evaluate de către medicul anatomo-patolog, conform ediției a 6-a a clasificării American Joint Committee on Cancer – TNM.

A fost evaluat gradul de diferențiere tumorală precum și prezența invaziei venoase, limfatice și perineurale (VELIPI).

Calitatea actului chirurgical a fost apreciată prin evaluarea macroscopică a mezorectului conform criteriilor elaborate de Quirke [6], precum și marginile distale și circumferențiale de rezeție chirurgicală.

Răspunsul la tratamentul neoadjuvant a fost considerat ca fiind:

- total (complete response - CR), când nu s-au găsit celule tumorale pe piesa operatorie, N<sub>0</sub>;
- parțial (partial response - PR), când a existat o reducere a stadiului T sau N;
- absența răspunsului (noR), când stadiul pTNM este staționar față de cTNM.

### REZULTATE

#### Posibilități de prezervare ale sfincterului anal

Evaluarea preoperatorie a tumorii rectale a constat în ecografie abdominală, radiografie toracică și tușeu rectal pentru toți

pacienții; pentru 58 pacienți (50,43%) a fost posibilă evaluarea prin examen CT iar pentru 23 pacienți (20%), examen RMN. 14 pacienți (12,17%) au fost evaluați preoperator prin ecografie endorectală. În momentul intervenției chirurgicale, 7 pacienți (6,08%) au prezentat metastaze hepatice, care nu au fost vizualizate la investigațiile inițiale. Evaluarea funcției sfincterului anal a fost realizată prin anamneză și prin tușeu rectal.

Intervenția chirurgicală a fost efectuată după un interval de timp ce a variat între 21 și 164 zile de la terminarea tratamentului neoadjuvant, cu o valoare medie de  $50,25 \pm 12,45$  zile.

Intervențiile chirurgicale de preservare a sfincterului anal au fost efectuate pentru 38 cazuri (33,04%) și au constat în rezecții anterioare joase și foarte joase de rect cu excizie completă de mezorect și anastomoză colo-rectală / colo-anală. În 18 cazuri s-a realizat anastomoză mecanică iar în 20 cazuri anastomoză s-a realizat manual, transabdominal. Ileostomia laterală de protecție, de tip Brooke, s-a practicat în 32 de cazuri și a fost închisă la 6-8 săptămâni.

O operație de tip Hartmann cu excizie completă de mezorect s-a efectuat pentru 13 cazuri (11,30%) iar excizia abdomino-perineală de rect (EAP) pentru 64 cazuri (55,65%). Refacerea continuității digestive după operația Hartmann s-a efectuat pentru 6 pacienți, după o perioadă medie de 9 luni, prin anastomoză mecanică.

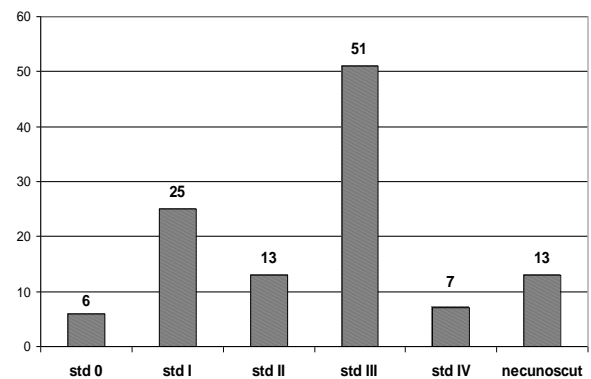
#### *Evaluarea anatomo-patologică a răspunsului tumorii la tratamentul neoadjuvant*

Stadializarea anatomo-patologică a pieselor de rezecție este prezentată în Fig. 1.

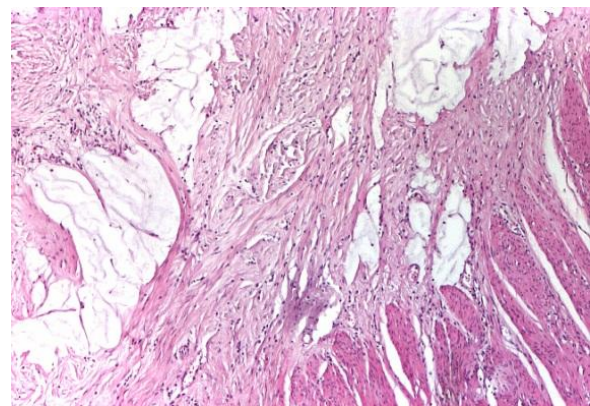
Evaluarea gradului de invazie T pe piesele de rezecție chirurgicală a evidențiat PR pentru 42 pacienți (36,52%) și noR pentru 67 pacienți (58,26%).

Răspunsul total la tratamentul neoadjuvant (CR) a fost prezent în 6 cazuri (5,217%), pentru pacienți care au avut tratament radioterapic asociat cu chimioterapia, iar intervenția chirurgicală a

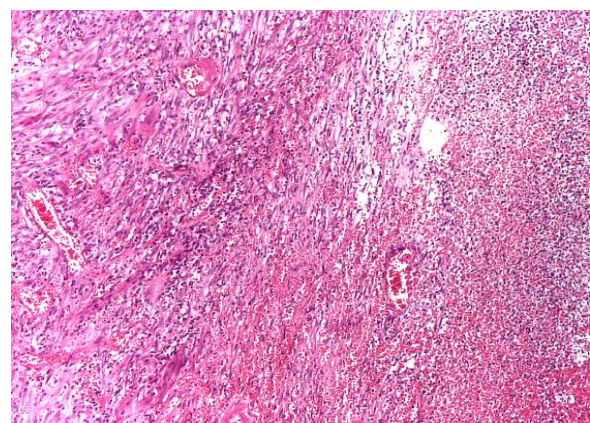
fost efectuată după 7 săptămâni de la terminarea tratamentului neoadjuvant.



**Fig. 1** Stadializarea anatomo-patologică (pTNM)



**Fig. 2** Răspuns complet anatomo-patologic: absența celulelor tumorale, mucus (Hematoxylin-Eozină, obiectiv x 4)



**Fig. 3** Răspuns complet anatomo-patologic: absența celulelor tumorale, fibroză, inflamație cronică (Hematoxylin-Eozină, obiectiv x 4)

În aceste cazuri, examenul macroscopic a evidențiat retracția mucoasei sau o zonă ulcero-vegetantă de diferite dimensiuni iar examinarea microscopică a întregii regiuni de cicatrizare a evidențiat

țesut de granulație, inflamație, fibroză și microcalcificări. (Fig. 2, 3) În aceste cazuri, nu s-a identificat nici un focar de adenocarcinom rezidual.

Regresia statusului ganglionar (cN versus ypN) a fost prezentă pentru 16 pacienți dintr-un număr de 77 pacienți (20,77%). Datorită numărului mic de ganglioni găsiți pe piesa operatorie (0-4 ganglioni), pentru 13 pacienți (11,30%) nu a putut fi evaluat statusul ypN. Evaluarea T și N preterapeutică și postradio(chimio)terapie este prezentată în Tabelul II.

**Tabel II** Stadiul TN preterapeutic (cTNM) comparativ cu stadiul post-terapeutic (pTNM)

	Preterapeutic n (%)	Post RCT n (%)
T <sub>0</sub>	0	6 (5,21)
T <sub>1</sub>	0	3 (2,60)
T <sub>2</sub>	19 (16,52)	36 (31,30)
T <sub>3</sub>	67 (58,26)	62 (53,91)
T <sub>4</sub>	29(25,21)	8 (6,95)
N <sub>0</sub>	28 (24,34)	44 (38,26)
N+	77 (66,95)	58 (50,42)
N <sub>x</sub>	10 (8,69)	13 (11,30)

Numărul ganglionilor examinați a variat între 0 și 40 de ganglioni, cu o valoare medie de 12,84 ganglioni (+/- 8,97SD). Dintre aceștia, numărul maxim de ganglioni pozitivi examinați pe o singură piesă operatorie a fost de 30 ganglioni (30 ganglioni pozitivi din 31 ganglioni examinați).

Pentru 45 de pacienți au fost găsiți și examinați un număr de peste 12 ganglioni.

Evaluarea histopatologică a tumorii rectale a evidențiat o pondere de 63% de tumori moderat diferențiate și de 15% tumori bine diferențiate.

Calitatea exciziei mezorectului a fost evaluată de către anatomo-patolog pentru 85 de pacienți. Dintre aceștia, 67 de cazuri (78,82%) au prezentat excizia mezorectului în planul fasciei iar 18 cazuri au prezentat incizuri pe suprafața mezorectului, fiind apreciate ca fiind mici incizuri pentru 10 cazuri (11,76%) și numeroase incizuri, pentru un număr de 8 cazuri (9,41%).

Limita de rezecție distală a fost evaluată pentru 42 dintre cazuri (82,35% dintre pacienții pentru care s-a aplicat procedeu rezecțional cu anastomoză sau operația de tip Hartmann); 2 dintre aceștia au prezentat marginea inferioară de rezecție de 8 mm, 6 cazuri au avut marginea inferioară de rezecție de 10 mm, iar la 36 cazuri a fost de peste 10 mm. Pentru ceilalți 9 pacienți, a fost specificat că marginea circumferențială de rezecție este „la distanță” de frontul de invazie tumorală.

## DISCUȚII

Managementul terapeutic al pacienților cu cancer de rect jos situat, local avansat a fost realizat prin participarea specialiștilor chirurgi, gastro-enterologi, anatomo-patologi, radiologi specialiști în diagnostic imagistic, oncologi medicali, radioterapeuți.

Evaluarea preterapeutică a pacienților a fost realizată cu ajutorul examenelor moderne de diagnostic și stadializare - CT și RMN. În literatură, RMN este considerată explorarea imagistică de preferat în stadializarea preterapeutică în cancerul de rect jos situat, fiind utilă atât pentru evaluarea invaziei tumorale (T) în peretele rectal și relația tumorii cu fascia mezorectului, apreciindu-se astfel marginile circumferențiale de rezecție, cât și a prezenței unor adenopatii suspecte în mezorect. Unii autori susțin însă că RMN are rol destul de scăzut în evaluarea răspunsului la terapia neoadjuvantă. [7, 8]

În lotul de studiu, examinarea preterapeutică prin RMN a putut fi realizată la un număr redus de pacienți, reprezentând sub 50 % din totalul pacienților analizați, iar aprecierea răspunsului la tratamentul neoadjuvant precum și reevaluarea preoperatorie a tumorii a fost posibilă doar la 20% dintre pacienți.

Examenul CT pelvin, considerat ca având avantajul evaluării anatomice a regiunii pelvine precum și a statusului ganglionar, a fost realizat pentru 77,4% dintre pacienți în momentul diagnosticului și doar 50,43% dintre pacienți au fost reevaluați preoperator.

Datorită acestor deficiențe de explorare, nu a putut fi evaluat răspunsul la tratamentul neoadjuvant prin explorările imagistice.

Evaluarea regresiei T pe piesele de rezecție chirurgicală a evidențiat PR pentru 42 pacienți (36,52%). Răspunsul complet anatomo-patologic (pCR), prezent în 5,22% dintre pacienți, este un procent inferior celui din literatură, care variază între 9% și 36% [9,10]. Acest rezultat ar putea avea următoarele cauze: tipul terapiei neoadjuvante care a variat în anii 2006-2008, fiind dictat de oncologul medical și radioterapeut; doza totală de radioterapie aplicată în primii 2 ani a fost mai mică, sub 50Gy; asocierea chimioterapiei s-a realizat începând cu anul 2008; intervalul de timp dintre sfârșitul radioterapiei și tratamentul chirurgical a variat între 21 zile și 164 zile (un singur caz), acest interval a crescut în 2010 și 2011, la minim 6 săptămâni.

Evaluarea statusului ganglionar nu a putut fi realizată pentru 13 cazuri, pentru care numărul ganglionilor evaluați a fost între 0 și 4 ganglioni. În prezent, numărul minim de ganglioni recomandați a fi examinați este variabil [11,12], conform clasificării TNM editia 6 [13] examinarea a minim 12 ganglioni regionali este necesară pentru evaluarea corectă a statusului ganglionar. În urma terapiei neoadjuvante, numărul de ganglioni este de multe ori redus [14]. În consecință, numărul de 12 ganglioni poate să nu fie întrunit, în ciuda unei tehnici chirurgicale corecte și a unei cercetări minuțioase a piesei de rezecție de către anatomopatolog.

Un număr de 7 pacienți (6,08%) au prezentat metastaze hepatice în momentul evaluării preoperatorii. Aceste metastaze nu au fost puse în evidență cu ocazia evaluării preterapeutice.

În practica curentă, sistemul TNM este folosit în evaluarea răspunsului la tratamentul neoadjuvant. Dar, stadiul T<sub>3</sub> sau T<sub>4</sub> evaluat preterapeutic prin metode imagistice poate fi modificat după tratament radioterapeutic, în sensul că locul unor celule tumorale poate fi luat de fibroza

postradică. Acest lucru poate explica diferențele de prognostic pe termen lung al acestor pacienți.

În ce privește tratamentul chirurgical aplicat este acceptat faptul că tratamentul neoadjuvant poate să crească numărul de intervenții chirurgicale de preservare a sfincterului anal [15,16], în detrimentul intervențiilor chirurgicale de excizie abdomino-perineală de rect [17].

În lotul de pacienți studiat, preservarea sfincterului anal a fost realizată pentru 38 cazuri (33,04%), cu raport anastomoză manuală/anastomoză mecanică de 18/20.

Numărul intervențiilor chirurgicale de preservare a sfincterului anal a fost în funcție de accesibilitatea la investigațiile imagistice, de stadializare a tumorii preoperator, accesibilitatea la aparatura modernă necesară realizării anastomozei mecanice joase, creșterea eficacității tratamentului neoadjuvant asupra tumorii rectale, prin creșterea dozei totale de radiații, asocierea chimioterapiei pentru a sensibiliza celula tumorală la acțiunea radiațiilor și prin creșterea intervalului dintre sfârșitul tratamentului neoadjuvant și tratamentul chirurgical.

## CONCLUZII

Tratamentul neoadjuvant trebuie aplicat după o evaluare locală și un bilanț de extensie complet al tumorii. Evaluarea preoperatorie a tumorii rectale este importantă în alegerea procedurii chirurgicale.

Răspunsul tumorii la tratament neoadjuvant definit prin „down-stage” tumoral este un factor important pentru alegerea tehnicii chirurgicale, precum și important factor prognostic al pacientului. Sensibilitatea tumorii la tratament neoadjuvant determină coborârea limitei inferioare de rezecție și aplicarea unui procedeu rezecțional „sphincter saving” pentru neoplasmul de rect jos situat, local avansat, crescând, astfel calitatea vieții acestor pacienți. Evaluarea preterapeutică imagistică atentă este deosebit de importantă în managementul neoplasmului de rect.

**CONFLICT DE INTERESE**

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

**NOTĂ**

Autorul corespondent este doctorand al Universității de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași. Lucrarea este rezultatul documentării realizate în stagiul doctoral din cadrul proiectului „Burse doctorale pentru creșterea competitivității în domeniul medical și farmaceutic” al Universității de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași, POSDRU/88/1.5/S/58965.

**BIBLIOGRAFIE**

1. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology v.3 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf)
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. (German Rectal Cancer Study Group). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(17): 1731-1740.
3. Bosset JF, Collette L, Calais G. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(11): 1114-1123.
4. Radu I, Aniței MG, Scripcariu V, Dragomir C. Low anterior resection of the rectum with total mesorectal excision. surgical – technique. *Jurnalul de chirurgie (Iași)* 2011; 7(4): 692-697.
5. Lozneanu L. Multimodal treatment of rectal cancer- choosing a therapy protocol, *Jurnalul de chirurgie (Iași)*. 2011; 7 (4): 511-525.
6. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology.* 2007; 50(1): 103-112.
7. Videhult P, Smedh K, Lundin P, Kraaz W. Magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer în clinical practice: high accuracy în predicting circumferential margin with clinical benefit. *Colorectal Dis.* 2007, 9(5): 412-419.
8. Jhaveri KS, Sadaf A. Role of MRI for staging of rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9(4): 469-481.
9. Francois Y, Nemoz C, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999; 17(8): 2396-2402.
10. Capirci C, Valentini V, Cionini L. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(1): 99-107.
11. Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19(1): 157-163.
12. Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR, Balsitis M, Diament RH. Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009; 100(10): 1530-1533.
13. Sobin LH, Wittekind CH. UICC (2002) TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley & Sons; 2002.
14. Kim YS, Kim JH, Yoon SM. Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(3): 796-802.
15. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweg J, Romestaing P, Coquard R. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(12): 2404-2409.
16. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004; 72(1): 15-24.
17. Scripcariu V, Lungu M, Dragomir R, Lefter L, Radu I, Dragomir C. Anterior resection of the rectum for rectal cancer - options, limits, immediate complications. *Chirurgia.* 2004; 99(5): 305-310.

