

## TRATAMENTUL MULTIMODAL AL CANCERULUI RECTAL – ALEGEREA UNUI PROTOCOL TERAPEUTIC

Lili-Gabriela Lozneau

Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T.Popa” Iași

**MULTIMODAL TREATMENT OF RECTAL CANCER- CHOOSING A THERAPY PROTOCOL (ABSTRACT):** Despite advances in screening, rectal cancer remain widely prevalent. The location of the rectum within the pelvis presents challenges with regard to evaluation, staging and resection of rectal cancer. Surgery remain the mainstay of treatment, it is standardized (Total Mesorectal Excision - TME), but additionally neoadjuvant therapy has become more widespread in recent years. Neoadjuvant therapy for rectal cancer remains non- standardized globally, but significant data favoring the use of preoperative chemotherapy and /or radiation therapy continue to accrue. The management is of multidisciplinary type, the surgeon is the leader of the team, but controversies still exist with regard to the type and the timing of the therapeutical means. Further trials will likely refine strategies to identify optimal therapeutic protocols.

KEY WORDS: RECTAL CANCER, MULTIMODAL TREATMENT, CHEMOTHERAPY, RADIATION THERAPY MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT.

Correspondență: Dr. Lili-Gabriela Lozneau, medic primar chirurgie generală, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie ”Gr.T.Popa “Iași, Clinica I Chirurgie, Sp. Sf. Spiridon, str. Independenței, nr. 1, 700111, e-mail: lili\_lozneau@yahoo.com\* .

Progresele înregistrate permanent în chirurgie și anestezie, oncologie medicală și radiologică, imagistică și stadializare, ca și cele privind înțelegerea biologiei cancerului rectal, toate au influențat modul de tratament al pacienților cu cancer de rect. Ideal, o *echipă multidisciplinară* formată din chirurghi, oncoterapeuți, oncoradiologi, radiologi, anatomopatologi și alte categorii de practicieni cu expertiză specifică în cancerul rectal, se reunește și trece în revistă rezultatele evaluării preterapeutice, pentru a recomanda un anumit *protocol* de tratament, bazat pe *valoarea sa terapeutică*, care este dată de raportul beneficiului relativ și a riscului relativ ce pot urma unui protocol terapeutic, pentru un anumit cancer rectal, la un anumit pacient. În timp ce majoritatea cancerelor rectale proximale sunt tratate cu rezecție anterioară (AR) indiferent de stadiu, cancerelor rectale mijlocii și distale sunt tratate diferențiat, adesea cu protocoale multimodale, în funcție de stadiul cancerului și de alți factori identificați în cursul evaluării preoperatorii.

Este dificil a fi dogmatic, în ceea ce privește ce înseamnă *terapie optimă* pentru cancerul rectal, deoarece tratamentul este puternic *individualizat*. Cu toate acestea, există ghiduri de tratament general acceptate, bazate pe *intenția tratamentului* și pe rolul și eficacitatea componentelor *tratamentului multimodal*, inclusiv opțiunile chirurgicale [1,2].

O discuție directă și onestă cu pacientul este esențială în luarea unei decizii de comun acord, cât și în obținerea consimțământului informat.

---

\* received date: 07.09.2011

accepted date: 29.10.2011

## INTENȚIA TRATAMENTULUI

Există două modalități de tratament: cu intenție curativă sau paliativă. Ocazional, intenția curativă poate fi deliberat compromisă, fie datorită comorbidităților asociate, prea severe pentru a permite o rezecție standard în deplină siguranță, fie datorită refuzului pacientului de a accepta protocolul standard cu intenție curativă.

Intenția curativă, în tratamentul cancerului rectal, impune rezecția și/sau ablația țesutului neoplazic în întregime, fiind asigurată de o rezecție R0, de obicei sub forma unei rezecții radicale standard (rezecție anterioară-AR sau rezecție abdomino-perineală APR). În trecut, stadiul IV al cancerului rectal excludea intenția potențial curativă, dar această dogmă a fost pusă sub semnul întrebării când s-a dovedit că metastazele (MTS) izolate, hepatice sau pulmonare, pot fi rezecate, fie sincron cu tumora primară, fie prin operații secvențiale, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 25-40% din pacienți [3].

În prezent, cazurile care erau odată o indicație clară pentru îngrijire doar paliativă, sunt adesea abordate printr-o terapie agresivă multimodală, cu intenția de a ameliora stadiul bolii, până la punctul în care poate fi aplicată o chirurgie cu viză curativă.

## OPȚIUNI ALE TRATAMENTULUI MULTIMODAL

Chirurgia rămâne principala modalitate de tratament în cancerul rectal, deși asistăm la o extindere a rolului radioterapiei, chimioterapiei și a noilor agenți biologici

### I. OPȚIUNILE CHIRURGICALE

Decizia de a apela la o rezecție radicală standard, la o excizie locală sau o operație extinsă sau la o intervenție paliativă, se bazează în principal pe evaluarea preterapeutică. Chirurgului îi revine rolul critic de a alege, printr-o judecată matură, abordarea optimală, și el devine, astfel, determinantul primar al rezultatului pentru pacientul cu cancer de rect. Ca membru al echipei multidisciplinare, după evaluarea datelor preliminare, chirurgul cu experiență poate identifica potențialele provocări tehnice și estima, în limite rezonabile, necesitatea efectuării unei anastomoze primare, cu sau fără diversie fecală proximală temporară, comparativ cu o colostomie permanentă. În majoritatea cazurilor se impune o rezecție radicală standard (AR sau APR), dar uneori sunt indicate proceduri locale de tratament. Informațiile obținute pot alerta chirurgul asupra necesității de a modifica tehnicile standard pentru a răspunde mai bine particularităților cancerului rectal; de exemplu, tipul histologic cu celule “în inel cu pecete” va impune coborârea limitei de excizie distală, iar patologia colonică sincronă poate impune o colectomie extinsă. Un aspect important, care trebuie considerat cu obiectivitate și discutat onest cu pacientul, este impactul anticipat al tratamentului chirurgical prefigurată, asupra continenței fecale și asupra funcțiilor urinare și sexuale. Un pacient cu incontinență fecală sau afectare preexistentă a sfîcterului poate beneficia mai degrabă de o APR și colostomie, decât de un efort bine intenționat, dar eroinic în concepție, de a salva sfîcterul printr-o RA joasă sau ultrajoasă (LAR/uLAR). În corelație cu extensia locoregională, pot fi indicate rezecții multiviscerale. În raport cu magnitudinea acestora, chirurgul poate solicita expertize suplimentare colegilor specialiști în chirurgie hepatică, plastică, urologie, ginecologie, chirurgie toracică sau altele.

## II. CONTROVERSE

În prezent, principalele controverse privind tratamentul multimodal al cancerului rectal sunt:

1. Criteriile de selecție a tumorilor (când va crește terapia multimodală posibilitatea de a realiza o rezecție R0 sau va îmbunătăți rezultatele oncologice, funcționale sau calitatea vieții pacientului?);
2. Timing-ul tratamentului (ar trebui să fie preoperator, postoperator sau ambele?);
3. Dozele și cursul radioterapiei (continuă sau de scurtă durată);
4. Alegerea chimioterapiei și agenților biologici;
5. Utilizarea chimioterapiei în conjuncție cu tratamentul chirurgical local;
6. Dacă marginea de siguranță chirurgicală distală ar trebui să aibă la bază evaluarea preterapeutică sau pe cea post-radio-chimioterapie neoadjuvantă;
7. Dacă un răspuns complet la radio-chimioterapie neoadjuvantă, este suficient pentru urmărirea pacientului, fără a mai aplica un tratament chirurgical radical.

## III. ROLUL RADIOTERAPIEI ÎN OPTIMIZAREA REZULTATELOR CHIRURGIEI RADICALE

Recidiva locală și/sau metastazele la distanță survin la 50% din pacienții cu cancer rectal. Invasia profundă în peretele rectal, precum și prezența adenopatiilor metastatice sunt factori de prognostic negativ. În absența adenopatiilor, rata de recidivă pelvină este de 5-19% în stadiul I, de 15-30% în stadiul II, iar în stadiul III, incidența crește la peste 50% [4-6]. Radioterapia (RT) este utilizată pentru a steriliza focarele neoplazice microscopice și a reduce riscul de recidivă locală. Rezecția chirurgicală a reprezentat mult timp singura modalitate terapeutică în carcinoamele rectale. Adăugarea RT a demonstrat, la pacienții cu boală avansată loco-regional, o ameliorare semnificativă a controlului local, dar fără răsunet asupra supraviețuirii globale [6].

Cercetarea rolului asocierii RT preoperatorii la chirurgia radicală cu excizia totală a mezorectului (TME) a arătat reducerea ratei recurențelor locale de la 10,9% în grupul tratat doar prin chirurgie la 5,6% în grupul cu RT asociată, dar nu s-au semnalat diferențe în ratele de supraviețuire a pacienților [7].

Rata complicațiilor acute și tardive postoperatorii a fost mai mare față de pacienții tratați chirurgical per-primam (48% vs. 41%,  $p=0,008$ ). Majoritatea complicațiilor înregistrate au constat în întârzierea vindecării plăgii perineale (29 vs. 18%), tulburări ale funcției sexuale la ambele sexe, precum și tulburări ale defecației [8]. Ocluzia intestinală a fost una din cele mai frecvente complicații [9].

Asocierea RT a arătat beneficii mai mari la pacienții cu CR în stadiul III comparativ cu stadiul II (scăderea ratelor de recidivă de la 20,6% la 1,7%), și pentru localizările în porțiunea mijlocie a rectului (între 5 și 10 cm de marginea anală), (scăderea ratelor de recidivă de la 13,7% la 3,7%). Avantajele conferite de RT preoperatorie sunt mai consistente în condițiile unui tratament chirurgical standard (cu TME) [5].

Radioterapia ar putea fi omisă dacă examenul patologic al piesei de exereză relevă un mezorect intact, cu margini de rezecție radiale adecvate ( $>2\text{mm}$ ), o penetrare tumorală minimă în grăsimea perirectală, un număr adecvat de ganglioni limfatici regionali negativi ( $>12$ ), situația unor tumori moderat și bine diferențiate [6].

Concluziile mai multor studii asupra asocierii RT la chirurgia cu TME sunt că doar unele subgrupe de pacienți (tumorile în stadiul III și cele localizate pe rectul mijlociu) au beneficii din asocierea RT la chirurgie. Asocierea RT determină o reducere marcată a riscului de recidivă locală; aceasta este mai pronunțată în primii doi ani, dar avantajele se mențin și după 5 ani. Nu toți pacienții trebuie tratați prin RT asociată chirurgiei, ci doar cei din categoria cu risc înalt de recidivă (tumori în stadiul T3, cu CRM pozitive sau potențial invadate, cu invazie parietală completă sau în mușchii pubo-rectali). Rata complicațiilor tardive este mai mare la pacienții care au primit RT (în special riscul ocluziv și cel de disfuncție sexuală). RT poate fi asociată și postoperator, la pacienții la care nu s-a realizat TME [10].

#### **IV. RADIOTERAPIA PREOPERATORIE VERSUS POSTOPERATORIE**

În trecut, cele mai multe cancere rectale erau tratate prin tratament chirurgical radical, ca unică modalitate terapeutică. Pacienții care supraviețuiau operației decedau ulterior prin metastaze la distanță sau prin recidive pelvine. Chimioterapia (inițial, doar 5-fluorouracil) și RT pelvină (în doze suboptimale și folosind tehnici departe de a fi ideale) nu se dovedeau a fi eficiente. Rata recurenței pelvine, după tratamentul cu intenție așa-zis “curativă”, era în unele serii de până la 40%. S-au făcut eforturi pentru perfecționarea tehnologiilor de radioterapie și creșterea eficacității acestora, prin asocierea, cu rol de senzitivare, a chimioterapiei. S-au descoperit noi agenți chimioterapici, cu eficacitate mai mare. Folosirea tratamentului multimodal a câștigat teren în anii '90, când Conferința de consens a Institutului Național de Sănătate din USA a stabilit ca standard CHT-RT postoperatorie pentru pacienții cu CR local-avansat, stadiile II și III (T3/4 sau N+). Iradierea se începea la 4-8 săptămâni după tratamentul chirurgical.

O schimbare majoră în standardul de tratament s-a înregistrat în 2004, odată cu apariția rezultatelor studiului German Rectal Study Group, care a randomizat 823 pacienți cu CR local-avansate (T3-4 sau N+) pentru CHT-RT preoperatorie sau postoperatorie. CHT-RT a constat în administrarea a 50,4Gy în fracțiuni de 1,8Gy concomitent cu 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, săptămânile 1-5. Tratamentul chirurgical a cuprins TME la toți pacienții și a fost urmat de administrarea postoperatorie de 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> în zilele 1-5 (4 cicluri/28 zile). Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 68% vs. 65%, iar supraviețuirea generală de 76% vs. 74% [11].

RT preoperatorie a fost mai eficientă decât cea postoperatorie, în studiul randomizat efectuat de Dutch Colorectal Cancer Group pe 1861 de pacienți cu CR “resecabile”, cu RT preoperatorie (25 Gy-schema scurtă) și TME, versus TME singură. După o supraveghere mediană de 2 ani, ratele de supraviețuire au fost identice (aproximativ 82%), cu reducerea semnificativă a riscului de recidivă la 2 ani (2,4% în grupul cu RT preoperatorie vs. 8,2% în grupul numai cu TME), iar la 5 ani, a demonstrat că ratele de recidivă locală la pacienții cu ganglioni negativi rămân la nivelul de 15-20% [7]. Avantajele RT preoperatoriei pot fi concretizate în:

- diminuarea posibilității de diseminare intraoperatorie a bolii neoplazice;
- creșterea rezecabilității prin reducerea volumului tumoral;
- sterilizarea micrometastazelor și/sau adenopatiilor regionale;
- ameliorarea controlului local și a supraviețuirii fără recidivă;
- creșterea procentelor de prezervare a aparatului sfincterian;
- complianța crescută.

Ghidurile actuale de tratament precizează că “în formele local-avansate, care sunt frecvent nerezecabile (T4, unele T3) se preferă CHT-RT preoperatorie cu doză totală de 50,4 Gy, 1,8 Gy/fracție, concomitent cu 5-FU, urmată de chirurgia radicală după 6-8 săptămâni”[12].

## **V. RADIOTERAPIA DE SCURTĂ DURATĂ VERSUS RADIOTERAPIA CONTINUĂ**

Radioterapia preoperatorie de scurtă durată a apărut ca o variantă pentru a preveni complicațiile legate de iradiere și pentru a evita temporizarea actului chirurgical timp de câteva luni. Aceasta constă într-o iradiere “short-course”, în doză mare, hipofracționată, care eliberează obișnuit 25Gy pe o perioadă de 5 zile. Aceasta asigură expunerea la o doză echivalentă biologic cu cea din protocoalele de iradiere de lungă durată (DT= 50,4Gy). Rezecția radicală este practică la 3 sau 4 zile după terminarea iradierii. Acest protocol nu asigură reducerea volumului tumoral (“down-sizing”) și nu este recomandat dacă CRM este interesată, dar pare să fie bine tolerat și să aibă eficacitate în multe cancere avansate. Un alt dezavantaj este acela că dozele mari de RT pe fracție cresc incidența efectelor tardive, cum ar fi leziunile la nivelul intestinului subțire. Acest protocol nu este agreat în toate centrele. În 2007, Peeters și colab. au publicat rezultatele pe termen lung ale unui studiu randomizat care a arătat că ratele scăzute ale recurenței locale (5, 6% după RT de scurtă durată versus 10,9% după chirurgie singură cu TME, p=0,001) se mențin și după 6 ani de urmărire [13] dar, din păcate, nu a arătat nici un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea lotului ce a beneficiat de RT “short-course”. Nu s-au semnalat diferențe, în ceea ce privește rata de preservare a sfincterului anal.

## **VI. CHIMIO-RADIOTERAPIA NEOADJUVANTĂ**

Raportările privind morbiditatea prin chimio-radioterapie postoperatorie au determinat investigatorii să propună chimio-radioterapia neoadjuvantă (preoperatorie), ca o alternativă viabilă în tratamentul cancerelor rectale în stadii avansate.

Administrată înaintea actului chirurgical, RT induce obiectiv un răspuns, cu un beneficiu potențial, raportat la rata de rezecabilitate și /sau de conservare a sfincterului anal, în tumorile rectale avansate local. Chimioterapia (CHT) administrată concomitent a demonstrat o ameliorare suplimentară a acestor efecte [6].

Radio-chimioterapia preoperatorie vizează optimizarea controlului local al bolii, prin conversia la operabilitate a tumorilor rectale avansate, datorită efectului demonstrat de radiosensibilizare al CHT, precum și ameliorarea controlului sistemic prin eradicarea bolii micrometastatice. Studii randomizate recente au confirmat superioritatea acestei asocieri neoadjuvante, comparativ cu RT singură: creștere de 3-4 ori a ratelor de răspuns patologic complet (11-15 și 20-26% vs. 3-5 și 6-12%). În plus, asocierea CHT la RT reduce ratele de recidivă locală (7,6% și 8,6% vs. 17,1 și 16,5%) față de RT ca singură metodă de adjuvantă [14-18].

Unul dintre cel mai frecvent utilizate chimioterapice în cancerul colo-rectal este 5-fluorouracilul (5-FU) [4,5,19].

Deși CHT-RT conferă un real beneficiu în ceea ce privește controlul local, indiferent de timing-ul de administrare (înainte sau după chirurgie), studiul de referință realizat de German Rectal Cancer Study Group a demonstrat eficacitatea superioară a administrării preoperatorii a protocoalelor pe bază de 5-FU, în administrare continuă

timp de 4 săptămâni, rata de recidivă locală la 5 ani fiind redusă la jumătate (6% vs.13%) [11].

Incidența toxicității pe termen lung, în special cea gastro-intestinală, este mai mică în favoarea grupului tratat preoperator.

CHT- RT preoperatorie este mai bine tolerată, asigură un control local mai bun, dar nu pare să influențeze frecvența apariției metastazelor la distanță [11]. Deși ratele de supraviețuire fără boală la 5 ani și de supraviețuire globală sunt echivalente cu ale CHT-RT postoperatorii, este recomandată în prezent de majoritatea autorilor la toți pacienții cu cancer rectale T3 sau T4 și tinde să devină un nou standard în cancerul rectal [2].

## VII. CONȘIMȚĂMÂNTUL INFORMAT

Odată stabilit un protocol terapeutic de urmat, acesta trebuie explicat pacientului, în vederea obținerii consimțământului. Chirurgul conduce de obicei discuția, trecând în revistă informațiile despre stadiul clinic, în contextul situațiilor tactice și tehnice operatorii anticipate, a rezultatelor funcționale scontate, riscului operator, comorbidităților, tratamentelor anterioare și situației particulare a pacientului. Uneori teama sau morbiditatea legată de tratament, precum și rezultatele funcționale nesatisfăcătoare sau lipsa de înțelegere a ceea ce trebuie făcut și a alternativelor posibile, stau la baza refuzului pacientului de a accepta protocolul terapeutic recomandat. Aceasta se întâmplă mai ales în situațiile în care tratamentul recomandat pacientului implică, pentru a obține un control optim al cancerului rectal, o colostomie permanentă. Un plan terapeutic de compromis este totuși necesar, chiar dacă alegerea are un impact negativ asupra rezultatului oncologic. Indiferent de protocolul selectat în final, chirurgul cu experiență în chirurgia colorectală, este probabil cel mai nimerit a consilia pacientul în ceea ce privește opțiunile terapeutice și așteptările realiste privind rezultatul funcțional și prognosticul.

## VIII. CATEGORII ȘI STRATEGII TERAPEUTICE

Acestea sunt precizate în detaliu în cadrul ghidului de tratament al carcinoamelor colorectale aflate în vigoare în țara noastră [20].

**A. TUMORĂ RECTALĂ LOCALIZATĂ, OPERABILĂ** - cuprinde **stadiul I TNM (T1-2N0M0)** - stadializat preoperator cu ecografie endorectală și CT/RMN abdomino-pelvin.

Chirurgia radicală reprezintă tratamentul de elecție. *Standardul* este reprezentat de **rezeția transabdominală**, cu tehnica adaptată limitei inferioare a tumorii:

-rezeție anterioară (AR) cu rezeție totală de mezorect și anastomoză colorectală joasă sau anastomoză colo-anală cu/fără rezervor;

-rezeție abdomino-perineală (APR) cu rezeție totală de mezorect.

Postoperator, conduita diferă, în funcție de examenul histopatologic și stadializarea pTNM: urmărirea (în cazurile pT1-2N0M0) sau chimio-radioterapie adjuvantă (în situația pT3 sau pN1-2).

Rezeția totală de mezorect (TME) este **obligatorie** pentru a realiza un tratament chirurgical optimal în cancerul rectal. Această tehnică impune disecție instrumentală sub viziune directă, cu mobilizarea în totalitate a rectului, ceea ce permite obținerea de margini de rezeție negative distal și lateral, permițând astfel reducerea ratei de recidivă locală la sub 10%. Se recomandă excizia a minimum 4 ganglioni (ggl) pentru a afirma statusul pN0. Noile achiziții în ceea ce privește sutura mecanică au permis coborârea limitei inferioare a tumorii la care se practică APR la 4 cm.

Ca *opțiuni* intră în discuție (1) **rezecția locală transanală**, (2) **radioterapia exclusivă-curieterapie**(de contact și implant interstițial) și radioterapie externă, asociată sau nu cu chimioterapie concomitentă sau (3) **o combinație între rezecția locală transanală și radioterapie pre- sau postoperatorie**, obligatoriu cu includere de curieterapie, cu scopul de conservare sfincteriană, la pacienții care îndeplinesc următoarele criterii: tumoră de maxim 3 cm, mobilă, la maximum 6 cm de marginea anală(MA), interesarea a maxim 1/3 din circumferința rectală, margini de rezecție negative și >3 mm, T1 sau T2 stadializat preoperator și fără adenopatii decelabile imagistic, G1-2 de malignitate, fără invazie vasculară, limfatică sau perineurală.

#### **B. TUMORĂ RECTALĂ AVANSATĂ LOCO- REGIONAL - cuprinde stadiile II-III TNM (T3-4 și/sau N1-2).**

Pentru tumorile rectale în stadiul II B și III riscul de recidivă cu chirurgie singură este de 50%, pentru ameliorarea controlului local fiind necesar un tratament adjuvant.

Organele pelvine tolerează mai bine iradierea decât ansele intestinului subțire, așa încât, în cazul carcinoamelor rectale, tratamentul adjuvant cuprinde atât chimioterapia (adjuvantă sistemică, similar carcinoamelor colice), cât și radioterapia (tratament adjuvant local, specific tumorilor rectale).

Pentru tumorile locoregional avansate T3-4 N0-2, radioterapia preoperatorie este superioară celei postoperatorii în termenii controlului local, tolerabilității superioare și posibilității crescute de efectuare a chirurgiei de conservare sfincteriană.

Studii recente demonstrează beneficiul asocierii chimioterapiei concomitente bazate pe 5FU la radioterapia preoperatorie cu fracționare convențională.

Conduita *standard* este:

- **Radioterapie preoperatorie fracționare accelerată** (25 Gy/fr.), urmată imediat de chirurgie radicală și, ulterior, de chimioterapie adjuvantă, 6 luni;
- **Radio-chimioterapie concomitentă preoperatorie** (RTE 50 Gy/25 fr. + 5-FU+/- Leucovorin în săptămânile 1 și 5 de RTE), urmată la 6-8 săptămâni de chirurgie radicală și, ulterior de chimioterapie adjuvantă, 4 luni.

Protocoalele agreate de chimio-radioterapie concomitentă sunt: (1) FU-FOL bolus (Mayo), eventual abreviat (4 zile), în săptămânile 1 și 5 de iradiere; (2) FU-FOL săptămânal; (3) 5-FU 225 mg/mp în perfuzie i.v. continuă în cursul celor 5 săptămâni de iradiere. Ca *opțiune* se poate alege **chirurgia radicală**, urmată de **radio-chimioterapie concomitentă adjuvantă**.

#### **C. TUMORĂ RECTALĂ INOPERABILĂ FĂRĂ METASTAZE LA DISTANȚĂ**

Conduita *standard* este **radio-chimioterapie concomitentă** (DT=60 Gy, concomitent cu chimioterapie FU-FOL Mayo sau săptămânal). La 40-50-GY se face o reevaluare a operabilității.

Dacă tumora s-a mobilizat, se practică chirurgie radicală, urmată de chimioterapie adjuvantă cu unul din protocoalele agreate, iar în caz contrar, se completează iradierea până la 60 Gy, urmată de chimioterapie cu unul din protocoalele recomandate la cazurile metastatice.

În caz de contraindicații pentru chimioterapie/radioterapie se apelează exclusiv la RT (DT = 60Gy), respectiv chimioterapie.

*Opțiunile* sunt reprezentate de radioterapia exclusivă și chimioterapia exclusivă.

## D. TUMORĂ RECTALĂ METASTATICĂ

### 1. Tumoră rectală rezecabilă cu metastaze hepatice sau pulmonare sincrone rezecabile.

*Standardul* este reprezentat de **chirurgie radicală** a tumorii primare și rezecția sincronă sau într-un timp operator ulterior a metastazelor hepatice sau pulmonare sau **chimioterapie sau radio-chimioterapie neoadjuvantă**, urmată de **chirurgie radicală** a tumorii rectale și a metastazelor (sincron sau ulterior).

Protocoalele agreate de **chimio-radioterapie concomitentă** sunt: FU-FOL bolus (Mayo), eventual abreviat (4 zile), în săptămânile 1 și 5 de iradiere sau FU-FOL săptămânal sau 5 FU 225 mg/mp i.v. în perfuzie continuă, în cursul celor 5 săptămâni de iradiere. Protocoalele agreate de chimioterapie neoadjuvantă sunt: FOLFOX sau FOLFIRI cu/fără bevacuzimab, iar cele de chimioterapie adjuvantă sunt: FU-FOL bolus (Mayo) sau FU-FOL infuzional (De Gramont) sau FOLFOX, 6 luni.

Ca *opțiune* pentru metastazele hepatice se poate realiza o combinație între rezecția chirurgicală și ablația cu radiofrecvență.

### 2. Metastaze sincrone nerezecabile

#### 2.1. IP (ECOG) = 0-2

*Standardul* este reprezentat de chimioterapia paleativă, fiind agreate următoarele protocoale: FOLFOX sau FOLFIRI sau FU-FOL bolus (Mayo) sau FU-FOL infuzional (DeGramont) cu-fără bevacuzimab; Capecitabina; UFT asociat cu Leucovorin.

Răspunsul trebuie evaluat, la fiecare 2-3 luni. În caz de reconversie la operabilitate se practică chirurgie radicală cu/fără chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator), iar în caz de eșec se trece la chimioterapia de salvare.

Pentru metastazele hepatice exclusive nerezecabile opțiunea este reprezentată de ablația cu radiofrecvență combinată cu chimioterapie paleativă.

#### 2.2. IP (ECOG) = 3-4

Tratamentul simptomatic este conduita *standard*. În cazul în care IP se ameliorează se recomandă chimioterapia paleativă.

*Opțiunile* sunt tratamentele locale (paleative): rezecția limitată a tumorii rectale, colostomia, recanalizarea laser sau stent, radioterapia cu/fără chimioterapie concomitentă.

### 3. Tratamente de salvare

A. *Eșecul prin recidive locale impune următoarele atitudini:*

(1) *Reintervenție* - dacă este posibil.

(2) *Radio-chimioterapie neoadjuvantă* - dacă reintervenția nu este posibilă sau s-a rezumat la o laparotomie și pacientul nu a efectuat anterior radioterapie.

(3) *Chimioterapie neoadjuvantă* - dacă reintervenția nu este posibilă sau s-a rezumat la o laparotomie și pacientul a efectuat anterior radioterapie.

Sunt de ales protocoalele moderne, cu rate de răspuns obiectiv de minim 50-60%, eventual cu asocierea de bevacuzimab (și/sau probabil în viitor de cetuximab), în vederea maximizării șanselor de convertire la operabilitate. Protocoalele agreate de *chimioterapie neoadjuvantă* sunt: FOLFOX sau FOLFIRI sau FU-FOL bolus (Mayo) sau FU-FOL infuzional (De Gramont) cu/fără bevacuzimab.

În caz de reconversie la operabilitate se practică chirurgie radicală cu/fără chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator), iar în caz de eșec, chimioterapie de salvare.



Pacienții cu recurență (dacă radioterapia nu a fost efectuată inițial) pot să primească radioterapie cu chimioterapie concomitentă. În cazul pacienților preradiotratați se va încerca suplimentarea dozei de radioterapie, utilizând fie radioterapie externă, fie brahiterapie, fie radioterapie intraoperatorie (IORT), în funcție de dozele tolerate de țesuturile normale. În cazul pacienților preradiotratați și la care chirurgia de salvare nu este posibilă, chimioterapia sistemică este o opțiune.

*B. Eșecul prin metastaze cu/fără recidivă loco-regională.*

*B.1. Metastaze hepatice sau pulmonare rezecabile*

Conduita *standard* este *chirurgia radicală*, urmată, după rezecția completă a metastazelor (R0), de chimioterapie adjuvantă. Ca *opțiune*, pentru metastazele hepatice se recomandă o combinație între rezecția chirurgicală și ablația cu radiofrecvență. Protocoalele agreate de chimioterapie adjuvantă sunt: FOLFOX sau FOLFIRI sau FU-FOL bolus (Mayo) sau FU-FOL infuzional (DeGramont), 6 luni; Capecitabina, 24 săptămâni; Floxuridina asociat cu Dexametazona intraarterial hepatic cu/fara FU-FOL i.v. 6 luni.

*B.2. Metastaze nerezecabile cu/fără recidivă loco-regională:*

**IP (ECOG) = 0-2**

Conduita *standard* este chimioterapia paleativă, fiind agreate următoarele protocoale: (1) FOLFOX sau FOLFIRI sau FU-FOL bolus (Mayo) sau FU-FOL infuzional (De Gramont) cu/fără bevacuzimab; (2)Capecitabina; (3)UFT asociat cu Leucovorin.

In caz de recidivă locală *optiunile* includ și tratamente locale(paleative):

-colostomie

-recanalizare laser sau stent

- radioterapie cu/ fără chimioterapie concomitentă.

Răspunsul trebuie evaluat, după fiecare 2-3 luni. În caz de reconversie la operabilitate se recomandă chirurgie radicală cu/fără chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator), iar în caz de eșec se apelează la chimioterapie de salvare.

Pentru metastazele hepatice exclusive nerezecabile există, ca *opțiune*, ablația cu radiofrecvență combinată cu chimioterapia paleativă.

**IP (ECOG) = 3-4**

*Standardul* este tratamentul simptomatic, iar ca opțiuni tratamentele locale (paleative), în caz de recidivă locală: *colostomie* sau *recanalizare laser sau stent*.

În cazul în care IP se ameliorează, se recomandă chimioterapie paleativă.

*C. Chimioterapia de salvare*

Protocolul de chimioterapie de salvare va fi ales în funcție de tratamentul anterior, IP, comorbidități și toleranța la chimioterapia anterioară. (Tabel 1). În cazul în care IP=3-4, se indică doar tratament simptomatic.

## **IX.CONTROVERSE CLINICE SPECIFICE**

### ***Leziunile obstructive***

Alegerea opțiunilor terapeutice adecvate în cancerul rectal obstructiv este încă controversată. Din punct de vedere istoric, conduita a constat dintr-o operație inițială, ca de exemplu operația Hartmann cu rezecție și colostomie temporară, urmată de tratament adjuvant, în funcție de indicații, și reanastomoză. Odată cu evoluția chimioterapiei neoadjuvante care a devenit tratamentul preferat pentru cancerul rectal, alte soluții de temporizare au devenit mai prevalente.

Una dintre opțiuni este reprezentată de utilizarea diversiei intestinale fără rezecție și poate fi realizată folosind tehnici convenționale sau asistate laparoscopic [21-24].

**Tabel 1**  
*Chimioterapia de salvare*

Chimioterapia linia I	Chimioterapia linia II	Chimioterapia linia III
FOLFOX+/-bevacuzimab	Irinotecan/FOLFIRI	Irinotecan+ Cetuximab
FOLFIRI+/-bevacuzimab	FOLFOX Irinotecan+Cetuximab	Irinotecan+Cetuximab FOLFOX
FU-FOL bolus(Mayo)+/- bevacuzimab FU-FOL infuzional (De Gramont)+/-bevacuzimab Capecitabina UFT+Leucovorin	FOLFOX Irinotecan/FOLFIRI Cetuximab	Irinotecan+Cetuximab

Abordul leziunilor rectale neoplazice obstructive se poate realiza și folosind o alternativă nechirurgicală, reprezentată de stentarea endoscopică. Această variantă impune posibilitatea pasajului unui fir-ghid prin lumenul stenozei tumorale, utilizarea sa fiind limitată la tumorile situate la mai puțin de 5 cm de marginea anală [25]. Morbiditatea și mortalitatea, la pacienții care necesită tratament chirurgical în urgență pentru cancere colorectale obstructive, au fost de 39% și respectiv 12%, comparativ cu 23,5% și respectiv 3,5% la pacienții tratați prin stentare și convertiți la tratament chirurgical electiv [26]. O analiză a 54 de studii asupra utilizării stenturilor colorectale a arătat rate de succes tehnic (94%) și clinic (91%), cu morbiditate și mortalitate minimă (3,5%, respectiv 0,58%) [27,28]. În plus față de abilitatea de a converti chirurgia în urgență la un scenariu electiv, mai sigur, studiile au arătat că chimioradioterapia neoadjuvantă poate fi administrată mai sigur în prezența unui stent rectal [29,30].

#### ***Cancerul rectal cu metastaze hepatice sincrone rezecabile***

Luarea unei decizii clinice, în condițiile prezenței metastazelor hepatice la momentul diagnosticului inițial al cancerului rectal primar, constituie o dilemă dificilă. În ciuda existenței ghidurilor clinice generale de practică, pacienții sunt foarte heterogeni în ceea ce privește atât caracteristicile tumorii primare cât și situsurile metastatice, și fiecare situație trebuie abordată individualizat. De aceea, este necesară și esențială o abordare multidisciplinară largă, pentru a stabili includerea și timing-ul chirurgiei la acești pacienți.

Aproximativ 50-60% din pacienții diagnosticați cu cancer colorectal vor dezvolta metastaze hepatice [31] și din aceștia, 15-20% le vor prezenta în manieră sincronă. Din păcate, doar 10-20% din pacienții cu metastaze hepatice sunt candidați la chirurgie hepatică cu intenție curativă [32]. Cu toate acestea, la acești pacienți, ratele de supraviețuire la 5 ani pot depăși 50% după rezecția hepatică [33].

Atât timp cât tumora primară este adecvată rezecției, primul pas critic este de a determina rezecabilitatea metastazelor. Aceasta va oferi posibilitatea de a determina dacă se va alege un obiectiv curativ, mai agresiv, sau se va opta pentru unul paleativ. La pacienții cu metastaze hepatice nerezecabile și un cancer rectal primar asimptomatic, se va iniția chimioterapia standard pentru boala avansată. În prezența unor simptome semnificative, înaintea unui tratament sistemic, pot fi necesare: diversia chirurgicală, stentarea, chimioradioterapia sau chiar rezecția chirurgicală.

Abordarea pacienților care au cancer rectal rezecabil cu metastaze hepatice sincrone este decisă în funcție de extensia bolii la nivelul situsurilor primare și metastatic. Opțiunile acceptabile pentru tratamentul inițial includ: rezecția chirurgicală sincronă sau secvențială, chimioradioterapia neoadjuvantă și combinația unor regimuri de chimioterapie sistemică ce asociază bevacuzimab.

#### *Rezecția secvențială sau sincronă a bolii primare și metastatice*

Prezența metastazelor sincrone poate indica un stadiu mai diseminat de boală și poate presupune un prognostic mai sever, decât dezvoltarea lor metacronă [34]. De aceea, unii experți sugerează că ar fi mai prudentă chimioterapia inițială [35-37]. Morbiditatea și mortalitatea rezecțiilor hepatice practicate sincron crește semnificativ, în situația rezecțiilor hepatice majore (mai mult de un lob), comparativ cu abordarea lor secvențială. De aceea, se recomandă precauție în utilizarea abordului sincron, la pacienții care necesită rezecții hepatice largi. În abordarea secvențială, după rezecția tumorii primare, se poate efectua rezecția hepatică la interval de 4-6 săptămâni, sau, ca alternativă, se poate administra inițial chimioterapia, urmată de reevaluare. Rezecția sincronă poate fi cea mai adecvată în situația unei extensii minime a bolii în ambele situsuri (primare și metastatic).

#### *Chimioradioterapia neoadjuvantă*

Administrarea chimioradioterapiei ca prim pas (neoadjuvantă), poate fi luată în considerare în special în cazul unei boli locale avansate simptomatice (leziuni sângerânde sau cu obstrucție incompletă) și asociată ideal, cu un volum redus al metastazelor hepatice. Aceasta poate ameliora simptomatologia și îmbunătăți controlul local. Ea poate fi urmată de rezecția, secvențială sau sincronă, a metastazelor, așa cum s-a precizat anterior.

Ca o alternativă, se poate administra inițial o cură de chimioterapie sistemică, urmată de reevaluare. Cu toate acestea, chimioradioterapia poate induce o toleranță redusă la bevacuzimab, astfel alterând tratamentul potențial al bolii metastatice [38].

#### *Combinația bevacuzimab - chimioterapie sistemică*

Chimioterapia sistemică inițială reprezintă o opțiune acceptabilă pentru pacienții cu metastaze hepatice sincrone. Ea poate fi urmată fie de rezecția, secvențială sau sincronă, hepatică, fie de chimioradioterapie, în funcție de extensia bolii la nivelul celor două situsuri. Chimioterapia neoadjuvantă se adresează bolii sistemice, dar poate avea impact și asupra tumorii primare [39]. Mai mult, răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă înaintea rezecției hepatice a fost corelat cu supraviețuirea globală. Chiar dacă supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu chimioterapie neoadjuvantă anterior rezecției hepatice a fost similară cu a celor fără chimioterapie (43% versus 35%), cei care au beneficiat de chimioterapie și a căror boală nu a progresat au avut o supraviețuire mai bună (85% versus 35%) [39].

Bevacuzimab poate fi asociat cu un risc crescut de sângerare chirurgicală și de aceea experții recomandă oprirea sa, cu cel puțin 6-8 săptămâni anterior unui gest chirurgical major, și inițierea sa după cel puțin 4 săptămâni postoperator [40].

Chimioterapia sistemică în administrare prelungită crește riscul de hepatotoxicitate [41] (regimurile cu irinotecan/oxaliplatin mai mult decât cele cu 5-FU), iar prezența steatohepatitei la pacienții cu rezecții hepatice crește semnificativ mortalitatea la 90 zile (14,7% versus 1,6%). Rezecția hepatică, atunci când este fezabilă, trebuie efectuată după 4-6 cicluri de chimioterapie sistemică.

La pacienții care au beneficiat de rezecții a tumorilor primare și ale metastazelor hepatice fără iradiere pelvină se poate apela la chimioradioterapie.

În cazurile în stadiul pT1/T2N0M0, riscul de metastaze adiționale este mai mare decât cel de recidivă locoregională, și de aceea trebuie administrată chimioterapie sistemică, putând renunța la radioterapie.

#### *Tumorile rectale T3N0M0*

Din punct de vedere istoric, ratele de recurență locală după tratamentul chirurgical al cancerului rectal variază larg, dar s-au redus dramatic după introducerea tehnicii de excizie completă a mezorectului (TME). În consecință, s-a pus problema dacă tratamentul chirurgical optimal ca singură modalitate terapeutică (fără tratament adjuvant) este adecvat pentru controlul cazurilor de cancer rectal T3N0M0. Există studii care susțin posibilitatea omiterii, în cazuri selecționate, a tratamentului adjuvant chimioradioterapic, pentru cazurile de cancer rectal T3N0M0 [42].

Cu toate acestea, chimioradioterapia neoadjuvantă rămâne varianta preferată de tratament pentru cancerul rectal cT3N0M0, chiar dacă există riscul unui “overtreatment” la pacienții suprastadializați preterapeutic [42,43]. Astfel, studiul German Rectal Cancer Study Group a arătat că 18% din pacienții desemnați de ecografia endorectală ca fiind adecvați pentru tratament preoperator pot fi suprastadializați [42]. Un studiu recent pe 198 pacienți cu cancer rectal cT3N0M0 tratați preoperator cu chimioradioterapie a arătat, la analiza finală anatomopatologică, că 22% din pacienți prezentau rezidual interesare nedetectată a ganglionilor mezorectali, sugerând o lipsă de acuratețe în natura tehnicilor de stadializare preterapeutică [43].

Deși un subgrup de pacienți vor fi suprastadializați, și astfel tratați excesiv, experții sugerează că un număr și mai mare de pacienți vor avea o substadializare a interesării ganglionare, în absența tratamentului neoadjuvant, aceștia din urmă având indicație de chimioradioterapie postoperatorie, care se asociază cu un control local mai prost, o toxicitate mai mare și o funcție intestinală inferioară [11].

#### *Tratamentul conservator al tumorilor T2/T3 după neoadjuvanță*

Excizia locală este acceptată ca o opțiune în tratamentul adenocarcinoamelor rectale T1 și este asociată cu rate scăzute ale recurenței și ale morbidității chirurgicale [44,45]. Utilizarea sa pentru leziuni mai avansate (T2 și T3) a fost raportată cu rate foarte înalte de recurență (17-62%), chiar în condițiile asocierii chimioradioterapiei adjuvante, ceea ce a condus la scăderea semnificativă a entuziasmului pentru această opțiune.

Cu toate acestea, odată cu creșterea utilizării chimioradioterapiei în cancerele rectale local avansate, s-a constatat o creștere a interesului pentru excizia locală, în cazuri selecționate T2/T3.

Utilizarea tratamentului neoadjuvant poate conduce la un răspuns anatomopatologic complet în până la 30% din pacienți [46,47].

Chirurgia radicală este considerată încă standardul de îngrijire pentru acești pacienți, dar poate asocia o morbiditate semnificativă (infecții, dehiscența anastomotică, necesitatea unei stomii, complicații genito-urinare). În consecință s-a ridicat problema dacă chirurgia radicală poate fi evitată la pacienții care au un răspuns semnificativ la modalitățile combinate de tratament preoperator.

Un aspect foarte important este însă acela că un răspuns clinic complet nu prezintă acuratețe mare în predicția unui răspuns complet anatomopatologic. Chiar dacă sunt unele studii cu rezultate încurajatoare [48], excizia locală pentru tumori T2/T3 după chimioradioterapie trebuie să rămână rezervată pacienților care nu pot tolera sau refuză chirurgia radicală, sau în cadrul trialurilor clinice.

## CONCLUZII

Tratamentul multimodal și-a demonstrat rolul în reducerea morbidității și mortalității în cancerul rectal, dar și în îmbunătățirea supraviețuirii la distanță. Abordarea multidisciplinară este de importanță majoră, atât pre cât și postoperator. Tratamentul chirurgical a rămas principala modalitate de tratament și este standardizat, dar sunt încă controversate în tipul și “*timingul*” celorlalte mijloace terapeutice. Trialuri viitoare vor “*rafina*” strategiile pentru a identifica protocoalele optime de tratament.

## BIBLIOGRAFIE:

1. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 411-23.
2. National Comprehensive cancer Network. Rectal cancer clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Can Netw* 2005; 3:492-508.
3. D'Angelica M, Idrees K, Paty PB, Blumgart LH. Colorectal Cancer: Metastatic (Palliation). In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD eds. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*. New York, Springer. 2007; p.471-472.
4. Libutti SK, Tepper JE, Salz LB. Rectal Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *De Vita Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles and Practice of Oncology*. 8-th ed. Philadelphia, Wolter Kluwert/Lippincott Williams and Wilkins 2008; p.1285-1301.
5. Cohen AM, Garofalo MC, De Simone PA, Hanna NN, Regine WF. Cancer of the rectum. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, Mc Kenna WG. eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4-th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier 2008; p.2353-2370.
6. Deutsch E, Ezra P, Mangoni M, Ducreux M. Radiotherapy for localized rectal cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(suppl.9): ix105-ix113.
7. Kapitejin E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. For the Dutch Colorectal Cancer Group (2001). Preoperative Radiotherapy combined with total mesorectal Excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 638-646.
8. Marijnen CA, Kapitejin E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Kranenburg EK, Leer JW. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 817-825.
9. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarson U, Glimelius B; Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer : long term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(24): 8697-8705.
10. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1995; 181(4): 335-346.
11. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Witterkind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelisch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1731-1740.
12. Glimelius B. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2007; 18(suppl.2): ii23-ii24.
13. Peeters K, Marijnen C, Nagtegaal ID, Kranenburg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde C, for the Dutch Colorectal Cancer Group: The Randomised controlled TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. A report from the TME trial. *Ann Surg*. 2007; 246: 693-700.
14. Bosset J, Colette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelić L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(11): 1114-1123.
15. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudielko M, Kryciński M, Oledzki J, Szmeja J, Słusznicki J, Serkies K, Kładny J, Pamucka M, Kukowicz P. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer : report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventional fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2004; 72: 15-24.

16. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein-Kranenbarg E, Hermans J, van de Velde CJ, Leer JW. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1976-1984.
17. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R, Fieck JM, Wolff B, Dozois R, O'Connell MJ. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37(3): 601-614.
18. Gerad JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal tumors; results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4620-4629.
19. Skibber JM, Eng C. Colon, rectal and anal cancer management. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF. eds. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer 2006; p.704-732.
20. Ciuleanu TE, Curca R, Popescu I, Anghel Rodica, Croitoru Adina, Dediu M. Ghid de tratament al carcinoamelor colorectale. *Radioter Oncol Med*. 2006; 4: 251-262.
21. Baik SH, Kim NK, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Hand-sewn coloanal anastomosis for distal rectal cancer: long-term clinical outcomes. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(6): 775-780.
22. Leo E, Belli F, Andreola S, Baldini MT, Gallino GF, Giovanazzi R, Mascheroni L, Patuzzo R, Vitellaro M, Lavarino C, Bufalino R. Total rectal resection, mesorectum excision, and coloendoanal anastomosis: a therapeutic option for the treatment of low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3(4):336-343.
23. Tytherleigh MG, McC Mortensen NJ. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(8): 922-933.
24. Liang JT, Lai HS, Lee PH. Laparoscopic pelvic autonomic nerve-preservation surgery for patients with lower rectal cancer after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(4): 1285-1287.
25. Ptok H, Meyer F, Marusch F, Steinert R, Gastinger I, Lippert H, Meyer L. Palliative stent implantation in the treatment of malignant colorectal obstruction. *Surg Endosc* 2006; 20(6): 909-914.
26. Leitman IM, Sullivan JD, Brams D, De Cosse JJ. Multivariate analysis of morbidity and mortality from the initial surgical management of obstructing carcinoma of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174(6): 513-518.
27. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J gastroenterol* 2004; 99(10): 2051-2057.
28. Simmons DT, Baron TH. Technological insight: enteral stenting and new technology. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 365-374.
29. Suzuki N, Saunders BP, Thomas-Gibson S, Akle C, Marshall M, Halligan S. Colorectal stenting for malignant and benign disease: outcomes in colorectal stenting. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(7): 1201-1207.
30. Hunerbein M, Krause M, Moesta KT, Rau B, Schlag PM. Palliation of malignant rectal obstruction with self-expanding metal stents. *Surgery* 2005; 137(1): 42-47.
31. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant therapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6(3): 202-207.
32. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastasis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212-2221.
33. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastasis. *Ann Surg* 2002; 235: 759-766.
34. Tsai M, Su Y, Ho M. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 786-794.
35. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliante F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43(14): 2037-2045.
36. Hewes J, Dighe S, Morris R, Hutchins R, Bhattacharya S, Davidson B. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 2007; 31(2): 353-364.

37. Weish FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96(7): 1037-1042.
38. Aschele C, Lonardi S. Multidisciplinary treatment of rectal cancer: medical oncology. *Ann Oncol.* 2007; 18(9): 114-121.
39. Glynne-Jones R, Grainger J, Harrison M. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: should we be more cautious? *Br J Cancer* 2006; 94: 363-371.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Rectal Cancer* 2008; 3: 1-69.
41. Fernandez FG, Ritter J Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200(6): 845-853.
42. Merchant NB, Guillem JG, Paty PB, Enker WE, Minsky BD, Quan SH, Wong D, Cohen AM. T3N0M0 rectal cancer : results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointestinal Surg* 1999; 3(6): 642-647.
43. Guillem JG, Diaz-Gonzales JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, Coco C, Leon R, Hernandez- Lizoain JL, Aristu JJ, Riedel ER, Nitti D, Wong WD, Pucciarelli S. cT3N0M0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 368-373.
44. Heintz A, Morschel M, Juninger T. comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 1998; 12(9): 1145-1148.
45. Palma P, Freudenberg S, Samel S, Post S. Transanal endoscopic microsurgery indications and results after 100 cases. *Colorectal Dis* 2004; 6(5): 350-355.
46. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee S-H, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(3): 298-304.
47. Willett CG, Hagan M, Daley W, Warland G, Shellito PC, Compton PC. Changes in tumor proliferation of rectal cancer induced by preoperative 5-fluorouracil and irradiation. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(1): 62-67.
48. Nair RM, Siegel EM, Chen DT, Fulp WJ, Yeatman TJ, Malafa MP, Marcet J, Shibata D. Long-term results of transanal excision after neoadjuvant chemoradiation for T2 and T3 adenocarcinoma of the rectum. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(10): 1797-1805.