

CANCERUL DE RECT – PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT MULTIDISCIPLINAR

Maria-Gabriela Aniței ✉, V. Scripcariu

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

MULTIDISCIPLINARY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN RECTAL CANCER (Abstract):

The management of rectal cancer requires an individualized, multidisciplinary approach, based on the careful assessment of tumor location, stage and resectability. Pretreatment staging by MRI scan is now standard and should be repeated following preoperative chemoradiotherapy (CRT). For locally advanced rectal cancer, preoperative CRT increases the rate of tumor response and decrease the rate of local recurrence. Curative treatment of rectal cancer is based on surgical excision which combines the gold standard proctectomy, total mesorectal excision (TME) with autonomic nerve preservation and sphincter preservation, if the level of the tumor permits. The most important factor in rectal surgery is circumferential resection margins (CRM), negative CRM being associated with a better outcome, decreased risk of local recurrence and distant metastases and increased survival. The quality of oncological results is influenced by the degree of specialization of the surgeon and the center where the patient is operated.

KEY WORDS: RECTAL CANCER; CHEMORADIOTHERAPY; TOTAL MESORECTAL EXCISION; RESECTION MARGINS

SHORT TITLE: Cancerul de rect – diagnostic și tratament
Rectal cancer – diagnosis & treatment

HOW TO CITE: Aniței MG, Scripcariu V. [Rectal cancer - principles of diagnosis and multidisciplinary management]. *Jurnalul de chirurgie (Iași)*. 2012; 8(4): 329-337.

INTRODUCERE

În ultimii 15 ani, tratamentul neoplasmului de rect a evoluat atât din punct de vedere al tratamentului chirurgical cât și în ce privește tratamentul oncologic. Până în 1990 rezecția chirurgicală a reprezentat singura modalitate terapeutică standard în neoplasmul rectal. În tratamentul neoplasmului de rect au existat 3 momente importante: conceptul exciziei totale de mezorect (introdus de Heald RJ în 1982, Basingstoke, UK) [1]; eficacitatea radioterapiei preoperatorii în neoplasmul rectal (trialul suedez și trialul polonez 1996, 2004) [2,3] și evaluarea anatomo-patologică a piesei de rezecție (criteriile Quirke P. – Universitatea Leeds, UK) [4].

Managementul modern, actual al neoplasmului de rect presupune existența unei echipe multidisciplinare, formată din gastroenterolog, anatomopatolog, radiolog, radioterapeut, oncolog, stomaterapeut, coordonată de chirurg, în vederea aplicării unui tratament corect bazat pe stadializarea preterapeutică.

DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE PRETERAPEUTICĂ

Bilanțul preterapeutic în neoplasmul rectal trebuie să conțină tușeul rectal și biopsia pozitivă. O rectoscopie rigidă sau recto-sigmoidoscopie flexibilă permite aprecierea distanței tumorii de la marginea superioară a sfîcterului anal.

Received date: 03.08.2012

Accepted date: 21.10.2012

Adresa de corespondență: Dr. Maria-Gabriela Aniței,
doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași
U.M.F. 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

Primul obiectiv important în diagnosticul unei neoplazii în porțiunea distală a intestinului gros este diferențierea între localizarea la nivelul colonului sau a rectului. Acest lucru este deosebit de important pentru conduita terapeutică ulterioară:

- intervenție chirurgicală de rezecție urmată de tratament adjuvant (chimioterapie-CHT) în cazul neoplasmului de colon în funcție de stadializarea postoperatorie;
- tratament neoadjuvant (radioterapie-RXT ± CHT) urmat de intervenție chirurgicală pentru neoplasmul rectal subperitoneal.

În stadializarea preterapeutică sunt utile următoarele investigații:

- ecografia endorectală - evaluează gradul de infiltrare parietală a tumorii, cu o acuratețe de 72-95% și invazia ganglionilor locali cu o acuratețe de 61-88% [5,6]. Este utilă pentru diferențierea tumorilor T1 și T2, în aprecierea invaziei sfîncterului anal pentru tumori jos situate și dificil de executat pentru tumori stenozante sau vegetante de mari dimensiuni. Nu permite aprecierea tumorilor situate mai sus de 7-8 cm de marginea anală și nici aprecierea mezorectului.
- examenul CT pelvin - are rezoluție slabă pentru peretele intestinal și fascia mezorectală, nu poate aprecia cu acuratețe invazia tumorii în peretele rectal sau CRM precum și ganglionii cu diametrul < 8mm [7].
- examenul IRM pelvin - diferențiază cu acuratețe tumora de peretele intestinal, expunând optim caracterele fasciei mezorectului; este considerat "gold standard" în aprecierea stadializării tumorilor rectale. Trialul MERCURY realizat pe un număr de 311 pacienți cu neoplasm rectal operabil a demonstrat că examenul IRM are o precizie ridicată, valoarea predictivă negativă și specificitate în aprecierea marginilor de rezecție circumferențiale (CRM), deși sensibilitatea și valoarea

predictivă pozitivă au fost mai puțin impresionante [8].

- colonoscopia până la nivelul valvei ileo-cecale - pentru excluderea prezenței leziunilor sincrone de colon;
- radiografia toracică, ecografia hepatică și CT abdominal pentru o evaluare complexă hepatică și pulmonară pentru leziunile secundare cu această localizare.

PLANIFICAREA TIPULUI DE TRATAMENT ÎN NEOPLASMUL RECTAL

Mai multe studii privind radioterapia preoperatorie au inclus pacienți cu tumori localizate până la 16 cm de marginea anală [2,9]. Această distanță nu corespunde rectului subperitoneal și determină folosirea în exces a tratamentului neoadjuvant pentru tumorile intraperitoneale. În prezent, se considera limita de 12 cm față de marginea anală pentru indicația de tratament radioterapeutic [10,11].

În momentul diagnosticului, 10-20% dintre tumorile rectale sunt considerate inoperabile sub aspectul radicalității oncologice, datorită invaziei sau penetrării fasciei mezorectului și invazia în organele vecine. În funcție de stadializarea preterapeutică se planifică tipul de tratament în neoplasmul rectal. Radioterapia asociată cu chimioterapia preoperator determină diminuarea invaziei și mărimii tumorii, favorizând rezecția lor chirurgicală.

Elementele de prognostic negativ care trebuie apreciate preoperator sunt:

- tumori T3 cu extensie extramurală > 15 mm;
- invazia tumorală a fasciei mezorectului (CRM pozitive);
- tumori T4 cu invazia structurilor adiacente;
- tumori T4 cu perforație peritoneală.

Evaluarea imagistică preoperatorie trebuie să recunoască aceste situații, să aprecieze relația tumorii cu mușchii ridicători anali și sfîncterul anal, în vederea coborârii limitei de rezecție rectală și conservării sfîncterului anal [12-14].

A) Tratamentul cancerului de rect Tis T1 N0

Aproximativ 20-30% dintre tumorile rectale sunt diagnosticate în stadiul Tis și T1 și au un prognostic bun. Ele pot beneficia de rezecție locală, fără a se realiza însă o evidare ganglionară, existând riscul de recidivă locală. Invasia ganglionară poate fi prezentă în cazul: tumorilor ce interesează submucoasa; dacă tumora este puțin diferențiată; în caz de embolii tumorale vasculare sau limfatice. Excizia locală poate fi realizată pe cale transanală sau prin microchirurgie endoscopică (pentru tumorile localizate la nivelul rectului ampular mijlociu sau superior). Excizia se face în monobloc, macroscopic completă, în zona de țesut sănătos. Trebuie să intereseze în profunzime întreaga grosime a peretelui rectal. Riscul de a nu se recunoaște o invazie ganglionară variază între 0-15% pentru tumori T1 [15].

Excizia locală a tumorii se poate transforma în rezecție radicală de rect în prezența următoarelor criterii histologice nefavorabile:

- rezecție incompletă (R1);
- invazie tumorală în musculară (T2);
- prezența de embolii vasculare și/sau limfatice.

În literatură, riscul de recidivă locală la 5 ani variază între 0-32% iar supraviețuirea fără recidivă de 66-100% [16,17]. Rezultatele imediate ale rezecției rectale în ce privește supraviețuirea sunt superioare celor obținute pentru reintervenție chirurgicală în caz de recidivă.

B) Tratamentul neoplasmului rectal T2-T4 N0, N+

Rata de recidivă locală în tratamentul chirurgical convențional al neoplasmului rectal local avansat a fost între 20 și 40%. Odată cu introducerea conceptului de excizie totală de mezorect (TME), dezvoltată în ultimii 10 ani, rata de recidivă locală a scăzut la < 10% [1,18].

Trialul olandez [19] a analizat rolul asocierii radioterapiei preoperatorii la TME. Rezultatele la 5 ani au arătat o reducere a recidivei locale de la 10,9% doar cu

tratament chirurgical, la 5,6% în grupul pacienților iradiați. Nu au fost evidențiate diferențe în supraviețuirea pacienților.

Există două modalități de radioterapie neoadjuvantă:

- de scurtă durată - 25 Gy în 5 ședințe în 5 zile, urmate după 7 zile de intervenție chirurgicală cu TME – reduce riscul de recidivă locală la 2 ani între 8-20%, raportat la tratament chirurgical singur [19];
- de lungă durată – 50 Gy în 4 săptămâni, urmat de intervenție chirurgicală după 6-8 săptămâni de la terminarea radioterapiei, cu o diminuare a efectului tratamentului neoadjuvant după 12 săptămâni [20].

Radioterapia preoperatorie este recomandată pentru neoplasmul rectal subperitoneal (polul inferior tumoral situat la mai puțin de 10 cm de la marginea anală) pentru tumori T3-T4 și/sau N0 sau N+. Pentru neoplasmul rectal local avansat se asociază chimioterapia neoadjuvantă pentru a crește sensibilitatea celulelor tumorale la radioterapie.

Avantajele radioterapiei neoadjuvante asociate cu chimioterapia neoadjuvantă (RCT) sunt următoarele [19-21]:

- reducerea recurenței locale și îmbunătățirea supraviețuirii;
- maximizarea conversiei la operabilitate a tumorii rectale (downstage- trecerea tumorii într-un stadiu inferior- și/sau downsize- diminuarea dimensiunii tumorii);
- ameliorarea controlului sistemic prin eradicarea bolii micrometastatice;
- coborârea limitei de rezecție în cancerul rectal jos situat, aplicând un procedeu chirurgical de preservare a sfincterului (sphincter saving);
- îmbunătățirea rezultatului funcțional.

Ghidurile actuale de tratament precizează că „în formele local avansate, care sunt inițial apreciate ca fiind nerezecabile oncologic radical (T4, unele T3) se preferă radio-chimioterapie preoperatorie cu doză totală de 50,4 Gy, 1,8 Gy/fracție, concomitent cu 5-FU, urmată de

chirurgia radicală după 6-8 săptămâni. Radioterapia sau chimio-radioterapia postoperatorie (ex. 50,4 Gy, 1,8-2,0 Gy/fracție) concomitent cu 5-FU nu se mai recomandă actual, dar se poate utiliza la pacienții cu CRM pozitive, cu perforație în aria tumorală sau în alte situații cu risc crescut de recidivă locală, dacă radioterapia nu poate fi administrată” [22].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN NEOPLASMUL RECTAL

Tratamentul chirurgical rămâne tratamentul care poate determina vindecarea a 45% dintre pacienții cu neoplasm rectal. În tehnica de excizie chirurgicală a tumorii rectale au apărut schimbări radicale, ca urmare a evidențierii celulelor tumorale în mezorect până la 4 cm mai jos de tumoră precum și evidențierii impactului asupra

recidivei locale a CRM [23]. Scopul rezecției tumorilor rectale este excizia completă a tumorii (cu margini adecvate) și a ganglionilor limfatici, cu reducerea riscului de recidivă locală și de diseminare la distanță. În cazul pacienților cu tratament neoadjuvant, intervenția chirurgicală este efectuată imediat în cazul radioterapiei de scurtă durată și la 6-8 săptămâni (maxim 12 săptămâni) după terminarea radioterapiei de lungă durată [24,25].

Indicațiile terapeutice depind de: localizarea tumorii în raport cu marginea anală (accesibilă sau nu la tușeul rectal), extensia tumorii în peretele rectal (T) și invazia ganglionară (N) (Fig.1)

Pentru tumori localizate la nivelul rectului ampular superior tratamentul chirurgical este de primă intenție.

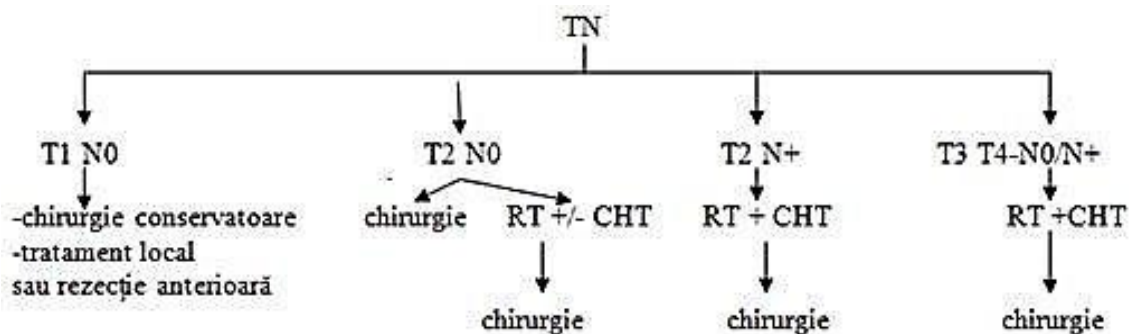


Fig. 1. Arborele decizional în tratamentul cancerului de rect

T: evaluarea extensiei tumorii; N: evaluarea invaziei metastatice a limfonodulilor regionali;
RT: radioterapie; CHT: chimioterapie

Pentru tumori *T1N0* este indicat tratamentul chirurgical conservator. Dacă tumora este jos situată, cu diametrul < 3 cm, bine diferențiată, fără embolii vasculare sau limfatice se poate tenta excizia transanală [26].

Pentru tumori *T2N0* (invazia muscularis propria) există studii care susțin indicația de tratament chirurgical de primă intenție [18,19,27,28]. În unele situații, se poate indica tratament neoadjuvant:

- pentru tumori localizate pe peretele rectal anterior, deoarece mezorectul este inexistent la acest nivel și există risc mare pentru rezecție R1;

- pentru tumori evaluate prin endoscopia transanală ca fiind T2 N+; pentru tumori T2 juxtasfincteriene care ar necesita, inițial, excizie abdomino-perineală de rect iar prin tratament neoadjuvant se dorește conversie în stadiu inferior care ar putea duce la tratamentul chirurgical conservator.

Pentru tumori *T3-4, N0, N+* este indicat tratament neoadjuvant de primă intenție (radioterapie ± chimioterapie) urmat de tratament chirurgical care, pentru a se obține rezecție R0, poate interesa excizia în bloc a altor organe pelvine.

Conceptul de excizie totală de mezorect (Total Mesorectal Excision, TME) a fost descris în 1982 de către Heald RJ [1] ca o tehnică chirurgicală cu viză de radicalitate oncologică bazată pe anatomia planurilor fasciei rectale și spațiilor fibroase ale pelvisului.

TME presupune excizia în bloc a rectului împreună cu toate zonele limfactice din jur, ganglionii limfatici, țesutul grăos mezorectal și fascia mezorectului cu prezervarea nervilor hipogastrici și a plexului hipogastric inferior. Pentru tumorile de rect ampular superior limita de siguranță este de cel puțin 5 cm de mezorect și rect iar pentru tumorile de rect ampular mijlociu și inferior este necesară excizia totală de mezorect.

Plexul hipogastric superior (fibre simpatico - preaortice) este prezervat prin ligatura arterei mezenterice inferioare la 1-2 cm de origine. Prezervarea inervației simpatică se realizează prin disecția mezorectului între fascia presacrată și *fascia recti*, cu identificarea celor doi nervi hipogastrici, localizați la 2 cm sub uretere.

Prezervarea sfîcterului anal se realizează atunci când se obține pe piesa operatorie o margine distală de cel puțin 1 cm de polul inferior al tumorii [29]. Pentru tumorile jos situate se poate realiza o disecție intersfîcteriană pentru a se obține marginea distală de siguranță [30]. Atunci când nu se poate obține marginea distală de siguranță de cel puțin 1 cm, se practică operația de excizie abdomino-perineală de rect. Această intervenție chirurgicală interesează tumorile care invadează planșeul pelvin și tumori extinse la canalul anal.

După rezecția rectului și TME se poate realiza un rezervor colonic în „J” de 5-6 cm pentru a îmbunătăți rezultatul funcțional. O alternativă la rezervorul în „J” este anastomoza latero-terminală sau coloplastia transversală, în special pentru pacienții cu bazin îngust, mezocolon gros sau canal anal lung.

Datorită riscului ridicat de fistulă anastomotică pentru pacienții cu rezecție anterioară foarte joasă de rect (anastomoză

colo-anală) și tratament neoadjuvant se recomandă protejarea anastomozei colorectale sau colo-anale cu o ileostomie sau colostomie temporară (care se închide la 6 săptămâni). Această stomă scade atât riscul de fistulă anastomotică dar și consecințele sale: peritonită, abces pelvin etc. [31].

EVALUAREA ANATOMOPATOLOGICĂ A INTERVENȚIEI CHIRURGICALE

Calitatea actului chirurgical în cancerul de rect este factor de prognostic pentru recidivele locale și supraviețuirea la distanță [32,33]. Pentru a aprecia calitatea actului chirurgical este necesară colaborarea între chirurg și anatomopatolog în aprecierea următorilor factori:

- integritatea mezorectului pe piesa nefixată;
- marginile circumferențiale pe piesa fixată;
- invazia peritoneului și invazia vasculară extramurală;
- numărul de ganglioni.

Pentru stadiile T1-T3 Quirke și colab. definesc trei grade ale rezecției cu excizia mezorectului. Se pot întâlni mai multe situații în aprecierea calității mezorectului, diferențiat pentru rezecția anterioară de rect (RAR) și excizia abdomino-perineală de rect (EAP) [34].

Gradul 3 - excizia mezorectului în planul fasciei mezorectale :

- mezorect intact, neted, fără imperfecțiuni ale grăsimii;
- anvelopa mezorectului intactă anterior și posterior;
- marginile distale nu prezintă indentări, specimenul chirurgical nu prezintă conizație peritumorală;
- în cazul EAP, planul chirurgical este situat extern, la nivelul levatorilor care sunt ridicați în bloc cu specimenul chirurgical.

Această situație a calității specimenului chirurgical este de dorit, tratamentul chirurgical fiind considerat „în scop oncologic”.

Gradul 2 - excizia mezorectului în planul intramezorectal:

- neregularități minore ale anvelopei mezorectale;
- tendința la conizație a specimenului chirurgical către marginea distală;
- muscularis propria nu este expusă decât la nivelul ariei mușchilor levatori;
- neregularități minore ale marginii circumferențiale, aspect de „cotor de măr” al piesei operatorii în cazul EAP.

Gradul 1 - excizia mezorectului în planul muscularis propria:

- arii importante fără mezorect;
- leziuni profunde ale muscularis propria;
- neregularități importante ale marginilor circumferențiale de rezecție.

În această situație, intervenția chirurgicală este considerată „de paleație”.

Fascia mezorectului formează CRM numite și margini de rezecție laterale sau radiale. De la descrierea inițială a importanței sale clinice în 1986, s-a pus în evidență implicarea CRM în recidiva locală cât și în apariția metastazelor la distanță, ca factor de prognostic independent al supraviețuirii. O CRM inferioară sau egală cu 1 mm (prin marcarea cu tuș de India) este considerată *invazie* [4,19,45].

Obținerea CRM negative postoperator determină o rată de recidivă locală de 7 %. Numai 22 % dintre pacienți dezvoltă metastaze la distanță [36].

Aprecierea invaziei ganglionare este importantă în selecția pacienților pentru tratament adjuvant [37]. Ghidurile actuale de tratament [22,38] recomandă recoltarea a minimum 12 ganglioni pentru a aprecia statusul ganglionar. Pentru cazurile în care sunt examinați mai puțin de 10 ganglioni, ghidurile recomandă încadrarea pacientului în stadiul TNM cu risc crescut și pacientul este eligibil pentru tratament adjuvant [39,40]. Radioterapia neoadjuvantă de scurtă sau lungă durată diminuează cu cel puțin 20% numărul de ganglioni găsiți pe piesa de exereză. În absența invaziei ganglionare, chiurajul ganglionar este un factor de prognostic important în neoplasmul rectal. [41,42].

TRATAMENTUL ADJUVANT ÎN NEOPLASMUL RECTAL

Pentru tumorile localizate la nivelul rectului ampular superior, chimioterapia postoperatorie se aplică în cazul invaziei ganglionare.

Pentru tumorile rectale ampular mijlociu și inferior indicația tratamentului adjuvant depinde de tratamentul neoadjuvant și de evaluarea piesei chirurgicale (Fig. 2).

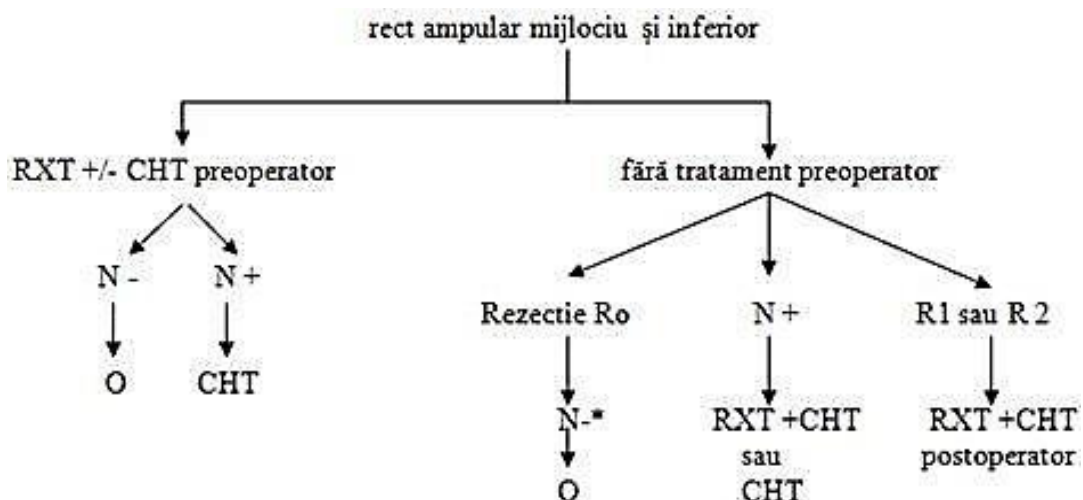


Fig 2. Arbore decizional în tratamentul cancerului de rect amlar mijlociu și inferior

N: limfonoduli regionali; RXT: radioterapie; CHT: chimioterapie;

* dacă numărul de limfonoduli examinați ≥ 12

Postoperator, răspunsul la tratamentul neoadjuvant și eficacitatea lui este evaluat prin examenul anatomo-patologic al piesei operatorii care apreciază:

- clasificarea TNM a tumorii;
- diferențierea tumorală;
- statusul CRM;
- aprecierea invaziei limfatice și venoase a țesutului examinat;
- identificarea și descrierea zonelor de tumoră și de fibroză, apreciind gradul de regresie tumorală conform scorului Dworak [43].

Conform sistemului Dworak pot să existe următoarele situații în aprecierea regresiei tumorale după tratament neoadjuvant:

- GR 0: absența regresiei tumorale;
- GR 1: raportul masă tumorală / țesut fibrotic este net în favoarea tumorii;
- GR 2 - domină modificările de fibroză, masă tumorală prezentă;
- GR 3: țesut fibrotic cu degenerescență mucoidă ce conține insule de celule tumorale;
- GR 4: masă fibrotică cu lacuri de mucus fără celule tumorale (complete response).

FOLLOW-UP POSTTERAPEUTIC

Protocolul de dispensarizare post-terapeutic al pacientului cu neoplasm rectal cuprinde:

- anamneză și examen clinic la 3 luni în primul an, anual, timp de 5 ani;
- antigen carcino-embriionar la 3 luni în primul an, anual timp de 5 ani pentru tumori \geq T2;
- colonoscopie/sigmoidoscopie o dată pe an timp de 5 ani;
- ecografie abdomen și radiografie toracică la 3 luni în primul an, apoi anual timp de 5 ani;
- examen CT/RMN pentru pacienți cu risc crescut de recurență și antigen carcino-embriionar crescut.

CONCLUZII

În ultimile 2 decenii, diagnosticul și tratamentul neoplasmului rectal a suferit

schimbări importante. Ecografia endorectală și examenul IRM poate evalua gradul de invazie a tumorii în peretele rectal cu o sensibilitate aproape de 95%. Radiochimioterapia preoperatorie crește răspunsul tumorii și reduce semnificativ riscul de recidivă locală a tumorilor clasificate în stadiul II și III.

Pentru neoplasmul rectal jos situat clasificat Tis-T1N0, cu tumori cu diametrul < 3 cm, cu localizare posterioară se poate realiza excizia locală. În prezent, „gold standard-ul chirurgical” în neoplasmul rectal este reprezentat de rezecția tumorii asociată cu excizia totală de mezorect și prezervarea sfîncterului anal. Prezervarea sfîncterului anal se poate obține atunci când există o distanță de siguranță de cel puțin 1 cm sub polul inferior al tumorii. Calitatea piesei operatorii este un factor de prognostic pentru recidiva locală și supraviețuire.

Calitatea actului chirurgical depinde și de următorii factori: specialitatea chirurgului și a centrului, numărul pacienților tratați, influențează controlul local dar și procentul de prezervare a sfîncterului anal, complicațiile postoperatorii și supraviețuirea pacienților.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară nici un conflict de interese

BIBLIOGRAFIE

1. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133(8): 894-899.
2. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiation in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 980-987.
3. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska, Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M. 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.

4. The Royal College of Pathologists Working Group on Cancer Services. Minimum data set for colorectal cancer histopathology reports. London: Royal College of Pathologists, 1998.
5. Massari M, De Simone M, Cioffi U, Rosso L, Chiarelli M, Gabrielli F. Value and limits of endorectal ultrasonography for preoperative staging of rectal carcinoma - *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8(6): 438-444.
6. Palacios Fanlo M, Ramírez Rodríguez J, Aguilera Diago V, Arribas Del Amo D, Martínez Díez M, Lozano Mantecón R. Endoluminal ultrasonography for rectal tumors: efficacy, sources of error and limitations. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92(4): 222- 231.
7. Pomerri F, Maretto I, Pucciarelli S, Rugge M, Burzi S, Zandonà M, Ambrosi A, Urso E, Muzzio PC, Nitti D. Prediction of rectal lymph node metastasis by pelvic computed tomography. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(2): 168-173.
8. MERCURY study group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243(1): 132-139.
9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731-1740.
10. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(31): 5124-5130.
11. Cionini L, Manfredi B, Sainato A. Randomized study of postoperative chemotherapy (CT) after preoperative chemoradiation (CIRT) in locally advanced rectal cancer (LARC). Preliminary results. Proceedings of the 11st European Cancer Conference, *Eur J Cancer* 2001; 37(suppl 6): S300 (abstr1107).
12. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A. Accuracy of Magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357(9255): 497-504.
13. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP, Bourne MW, Williams GT. Rectal Carcinoma- Thin section MR Imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211(1): 215-222.
14. Thaler W, Watzka S, Martin F, La Guardia G, Psenner K, Bonatti G, Fichtel G, Egarter-Vigl E, Marzoli GP. Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal ultrasound vs magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(12): 1189-1193.
15. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(2): 200-206.
16. Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR, Burgart LJ. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(11): 1773-1779.
17. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, García-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000; 43(8): 1064-1074.
18. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. The TME Trial After a Median Follow-up of 6 Years: Increased Local Control But No Survival Benefit in Irradiated Patients With Resectable Rectal Carcinoma, *Annals of Surgery*, 2007; 246(5): 693-701.
19. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 638-646.
20. Glehen O, Chapet O, Adham M, Nemoz JC, Gerard JP, Lyons Oncology Group. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(8): 996-998.
21. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, *Ann Oncol*. 2007; 19(Suppl 6): vi1-vi8.
22. Glimelius B, Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2007; 18(suppl.2): ii23-ii24.
23. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986; 38(8514): 996-999.
24. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. 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.

25. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6199–6206.
26. Guerrieri M, Baldarelli M, Organetti L, Grillo Ruggeri F, Mantello G, Bartolacci S, Lezoche E. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of selected patients with distal rectal cancer: 15 years experience. *Surg Endosc* 2008; 22(9): 2030–2035.
27. Nagtegaal ID, van Krieken HJM. The multidisciplinary treatment of rectal cancer: pathology. *Ann Oncol* 2007; 18(suppl_9): ix122-ix126.
28. Law WL, Chu KW. Strategies in the management of mid and distal rectal cancer with total mesorectal excision. *Asian J Surg* 2002; 25(3): 255-264.
29. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995; 76(3): 388-392.
30. Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, Parneix M. Intersphincteric resection with extension of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(9): 1168-1175.
31. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998; 85(8): 1114-1117.
32. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1729-1734.
33. Cecil TD, Sexton R, Moran BJ. Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(7): 1145-1150.
34. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology* 2007; 50(1): 103-112.
35. Nagtegaal ID, Van De Velde CJH, Van Der Worp E. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1729–1734.
36. Mawdsley S, Glynne-Johns R, Grainger J. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 745-752.
37. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(2): 179–189.
38. Union for International Cancer Control, TNM Classification of Malignant Tumours 7th ed. disponibil pe adresa <http://www.uicc.org/tnm/> accesat pe 10 martie 2011.
39. Créhange G, Bosset JF, Maingon P. Preoperative radiochemotherapy for rectal cancer: forecasting the next steps through ongoing and forthcoming studies. *Cancer Radiother* 2011; 15(6-7): 440-444.
40. 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.
41. 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.
42. Martling A, Cedermark B, Johansson H. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89(8): 1008-1013.
43. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12(1): 19–23.

