

Universitatea de Medicină și Farmacie

“Carol Davila” București

FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

-rezumat-

PROBLEME DE TACTICĂ ȘI TEHNICĂ

CHIRURGICALĂ ÎN VEDEREA OBȚINERII MARGINILOR DE

REZECȚIE R0 ÎN

CANCERUL RECTAL

Conducător științific:

Prof. Dr. Radu Palade

Doctorand:

Alina Cristina Tinca

București

2016

CUPRINS

INTRODUCERE	4
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	4
ELEMENTE DE ANATOMIE CHIRURGICALĂ.....	4
DEZVOLTAREA EMBRIOLOGICĂ A RECTULUI ȘI A CANALULUI ANAL	5
INCIDENȚA ȘI EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI RECTAL	6
ETIOLOGIE	6
PATOGENIA CANCERULUI RECTAL	6
ANATOMIE PATOLOGICĂ.....	7
DIAGNOSTIC CLINIC.....	7
DIAGNOSTIC PARACLINIC	7
SCREENINGUL CANCERULUI RECTAL	9
TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL	9
Tratamentul neoadjuvant	10
Tratamentul adjuvant	11
Tratamentul chirurgical.....	11
RECURENȚA LOCALĂ ÎN CANCERUL RECTAL	13
BOALA METASTATICĂ ÎN CANCERUL RECTAL	13
SUPRAVEGHEREA DUPĂ TRATAMENT A CANCERULUI RECTAL	14
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	15
INTRODUCERE	15
MATERIAL ȘI METODĂ	15
Criterii de includere și excludere în/studiu	16
Modalități de analiză statistică.....	17
REZULTATE	17
CONCLUZII	28
Bibliografie	31

ABREVIERI

18F-FDG-PET: positron emission tomography
ACE: antigenul carcinoembrinar
ACS: American Cancer Society
AII: artera iliacă internă
AMI: artera mezenterică inferioară
ARS: artera rectală superioară
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ASCRS: American Society of Colon and Rectal Surgeons
CCO: Cancer Care Ontario
CCR: cancerul colorectal
cCR: răspuns clinic complet
COC: Commission on Cancer
CRT: chimioradioterapie
CT: computer-tomografie
DFS (disease free survival): supraviețuirea fără boală
EPM: excizie parțială de mezorect
ESMO: European Society for Medical Oncolog
ETM: excizie totală de mezorect
ETR: ecografie transrectală
FR: fascia rectală
HDR-ILBT: high-dose-rate intraluminal brachytherapy
IMRT (Intensity-Modulated Radiotherapy
IORT (radioterapie intraoperatorie)
IRM: imagistica prin rezonanță magnetică
LARC: locally advanced rectal cancer
MRC: margine circumferențială de rezecție
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NH: nervi hipogastrici
pCR: răspuns patologic complet
PHI: plex hipogastric inferior
PHS: plexul hipogastric superior
RA: rezecție rectală anterioară
RAP: rezecție abdominoperineală
RL: recidiva locală
RT: radioterapie
SAE: sfincter anal extern
SAI: sfincter anal intern
SCPRT: radioterapie preoperatorie de scurtă durată

INTRODUCERE

Importanța și implicațiile socio-economice ale neoplasmului rectal ocupă un loc central în cadrul serviciilor de sănătate ale țărilor industrializate și necesită în continuare alocare de resurse financiare și umane pentru îmbunătățirea rezultatelor, aspect cu atât mai important într-un serviciu chirurgical de urgență.

Deși arsenalul terapeutic al cancerului rectal s-a îmbunătățit continuu pe parcursul desfășurării cercetării, prin achiziții de biologie, tehnologie și farmacologie, rolul central al tehnicii chirurgicale este unanim recunoscut în obținerea controlului local, pe de-o parte și a unei bune calități a vieții pacientului operat, pe de altă parte.

Studiul clinic aferent lucrării de față își propune o evaluare de etapă a procedurilor unei clinici chirurgicale de urgență, pe o perioadă reprezentativă (10 ani) cu toate avantajele și limitele inerente: soluții diagnostice și terapeutice adaptate situațiilor, cu diverse grade de modulare în raport cu protocolul standard.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

ELEMENTE DE ANATOMIE CHIRURGICALĂ

Partea pelvină a rectului, **ampula rectală**, continuă colonul sigmoid, are un diametru ce poate ajunge și la 16 cm, în funcție de gradul de umplere și se termină la 2-3 cm antero-inferior de vârful coccisului, la nivelul vârfului prostatei la bărbat, respectiv jumătății inferioare a vaginului la femeie. Peritoneul acoperă cele două treimi superioare ale fețelor antero-laterale rectale astfel: rectul superior este acoperit de peritoneu pe fețele anterioară și laterală, rectul mediu doar pe fața anterioară, iar rectul inferior este extra sau pelvisubperitoneal.

Canalul anal străbate perineul posterior, între cele două fose ischiorectale și are o lungime de 2,5 - 4 cm terminându-se la nivelul liniei anocutanate. Prezintă o porțiune superioară de origine endodermală și o porțiune inferioară de origine ectodermală, unite printr-o zonă tranzițională, situată la nivelul *liniei dințate (pectinate)* [1].

Întreaga zonă situată între joncțiunea anorectală și orificiul anal reprezintă canalul anal *chirurgical* sau *funcțional*.

Zona tranzițională se găsește superior de linia dințată, are o lungime de 0,5-1 cm, conține celule cilindrice, cuboidale și scuamoase și prezintă 8-10 coloane longitudinale permanente, *columnele anale Morgagni* [2]. Între bazele columnelor anale se află *valvele anale* ce delimitează împreună cu peretele anal o fosetă, *sinus* sau *criptă anală* [3].

Rectul și porțiunea superioară a canalului anal sunt vascularizate de artera rectală superioară (ARS), ram terminal al arterei mezenterice inferioare (AMI). Segmentul inferior al canalului anal este vascularizat de arterele rectale mijlocii și inferioare, cu originea în artera iliaca internă (AII), ce contribuie și la vascularizația rectului superior prin anastomoze intramurale. O altă sursă arterială este reprezentată de artera sacrată medie, ce participă la vascularizația feței posterioare a canalului anal și a sfincterului anal intern (SAI).

Drenajul venos al rectului și al porțiunii superioare a canalului anal este asigurat de vena rectală superioară, pe calea venei mezenterice inferioare și a sistemului port; rectul inferior și segmentul superior al canalului anal drenează și în vena rectală medie, ulterior în iliaca internă, iar segmentul inferior al canalului anal drenează în venele rectale inferioare și pe calea venei iliace interne, în sistemului cav inferior și circulația sistemică.

Drenajul limfatic al rectului pornește de la nivelul unei bogate rețele situate în submucoasă și are o direcție predominant ascendentă, unidirecțională, întrucât vasele limfatice au valve. Acestea străbat musculara și ajung mai întâi în ganglionii perirectali, situați în mezorect: peste 90% din ganglioni se găsesc în mezorectul posterior și superior [4].

Ampula rectală și partea superioară a canalului anal, inclusiv SAI, primesc inervație vegetativă, simpatică și parasimpatică. Sistemul nervos autonom este responsabil de asemenea și cu modularea funcției sexuale și asigurarea conținutului vezical. Segmentul inferior al canalului anal, până la linia dințată, sfîcterul anal extern (SAE) și regiunea perineală se află sub control somatic. Sistemul nervos autonom pelvin asigură inervația rectului prin cele două componențe ale sale: intrinsecă, respectiv *plexurile nervoase intramurale mienteric și submucos* și extrinsecă, reprezentată de plexul hipogastric superior (PHS), *nervii hipogastrici (NH)* și *plexul hipogastric inferior (PHI)* [5].

La nivelul rectului, fascia pelvină viscerală, ce înconjură aproape complet rectul și mezorectul, se numește *fascia rectală (fascia propria recti) (FR)*. Este alcătuită din strat de țesut conjunctiv de grosime variabilă, mai groasă posterior (185 microni) și mai subțire anterior (100 microni) [6]. Învelește complet, anterior și posterior, rectul și țesutul adipos perirectal.

Mezorectul este o structură identificabilă anatomic, ce provine din mezenterul dorsal. Circumscriș de fascia proprie a rectului, acest țesut conjunctivo-adipos perirectal conține ramurile ARS, venele tributare rectalei superioare, vase limfatice și nervi și reprezintă câmpul inițial de diseminare limfatică a cancerului rectal. Posterior, mezorectul este bine reprezentat, cu un șanț median ce dă aspectul acestei fețe de “lipom bilobat”, în timp ce anterior este subțire și mărginit de fascia Denonvilliers.

DEZVOLTAREA EMBRIOLOGICĂ A RECTULUI ȘI A CANALULUI ANAL

Rectul și porțiunea superioară a canalului anal, până la linia pectinată, sunt structuri derivate embriologic din intestinul posterior. Mezenterul dorsal al rectului va forma în cursul dezvoltării embriologice *mezorectul cu fascia proprie a rectului*.

Intestinul posterior prezintă caudal o porțiune dilatată numită *cloacă*. Cloaca este închisă de membrana cloacală, ce prezintă un strat interior endodermal și unul exterior ectodermal. Pe fața ectodermală se află o depresiune, *proctodeum*, ce va da naștere segmentului inferior al canalului anal, sub linia pectinată.

INCIDENȚA ȘI EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI RECTAL

La nivel mondial cancerul colorectal (CCR) reprezintă a treia cauză de neoplasm în rândul bărbaților, după cancerul de prostată și cel bronho-pulmonar și a doua la femei, după cancerul mamar, cu 1.4 milioane de cazuri noi și mortalitate de 693.900 de cazuri estimate în 2012. Este considerată a treia cauză de deces prin cancer, atât la bărbați cât și la femei [7]. În 2012, în România, au fost estimate 10.256 cazuri noi de CCR, dintre care 5760 cazuri la bărbați și 4496 la femei, iar numărul total de decese înregistrate prin această patologie a fost 5675 de cazuri [8].

ETIOLOGIE

Dieta bogată în grăsimi saturate și proteine, mai ales consumul crescut de carne roșie și carne procesată, poate crește riscul de CCR [9]. Consumul crescut de fibre alimentare (vegetale, cereale și cereale integrale) este asociat cu diminuarea riscului, pentru fiecare 10 grame de fibre consumate zilnic, riscul de CCR scade cu 10% [10].

Probabilitatea de apariție a CCR crește după 40 de ani, astfel că 90% din cazurile noi și 93% din decese se întâlnesc la persoane peste 50 de ani [11]. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de 63 de ani la bărbați și de 65 de ani la femei, în cazul cancerului rectal, spre deosebire de cancerul colonic care se diagnostichează de obicei la vârste mai înaintate, 69 de ani la bărbați, respectiv 73 de ani la femei [12].

Polipii adenomatoși, neoplasmul colorectal în antecedente, boala inflamatorie intestinală reprezintă condiții predispozante pentru apariția neoplasmului colorectal. De asemenea, aproximativ 20% din cazuri recunosc antecedente familiale de boală [13], iar aproximativ 5-10% din cancerele colorectale recunosc cauze genetice, sub forma unor sindroame bine definite [14].

PATOGENIA CANCERULUI RECTAL

Majoritatea carcinoamelor rectale iau naștere din adenoame preexistente. Acest concept de carcinogeneză poartă denumirea de *secvență adenom-carcinom*. Progresia de la adenom la carcinom colorectal are loc prin anomalii genetice succesive și cumulative interesând oncogene și gene de supresie tumorală. Succesiunea evenimentelor genetice implicate în carcinogeneza colorectală a fost descrisă pentru prima dată de Vogelstein, în 1990, devenind o paradigmă pentru majoritatea neoplaziilor sporadice umane [15].

Rutele de extindere ale cancerului rectal sunt: locală, limfatică, venoasă, peritoneală, prin implantare. Este forma cea mai comună de diseminare a cancerului rectal și se realizează prin permeație sau embolizare. Invazia limfatică se produce de regulă în secvențe anatomice, mai întâi sunt invadați ganglionii mezorectali, ulterior cea mai mare parte a limfei drenează în

ganglionii rectali superiori și mezenterici inferiori. În formele avansate de cancer rectal cu invazie tumorală ganglionară, curentul limfatic poate fi blocat și astfel se produce diseminare limfatică retrogradă cu invazia ganglionilor pelvini laterali și inghinali [16].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Din punct de vedere macroscopic cancerului rectal i se descriu 5 tipuri: *tumori polipoide, ulcerative, stenozante, infiltrative, leziuni tumorale superficiale deprimare*.

Conform clasificării WHO (World Health Organization) a carcinoamelor putem întâlni[17]: *adenocarcinomul, adenocarcinomul mucinos extracelular, adenocarcinomul mucinos intracelular-carcinomul cu celule “în inel cu pecete”, carcinomul adenoscuamos, carcinomul scuamo-celular, carcinomul cu celule mici, carcinomul medular, carcinomul nediferențiat*.

DIAGNOSTIC CLINIC

Tabloul clinic al cancerului rectal este dominat de rectoragii și eliminare de mucus. Într-un raport al COC (Commission on Cancer) al ACS (American Cancer Society) în care au fost evaluați 5696 pacienți cu neoplasm rectal din punct de vedere al diagnosticului, tratamentului și evoluției, simptomele descrise, în ordinea frecvenței, au fost: rectoragii (60,4%), tulburări ale tranzitului intestinal (43,3%), sângerări oculte (25,8%), dureri abdominale (20,9%), greață (9,1%), ocluzie intestinală (9%), dureri pelvine (5%), prezentare în urgență (3,4%), icter (0,8%) [18].

Examinarea prin tușeu rectal poate preciza: localizarea tumorii și extinderea în raport cu pereții rectului, dimensiunile și configurația macroscopică, distanța față de linia dințată și marginea anală, mobilitatea sau fixitatea față de perete și structurile adiacente (viscere sau sacru) [19].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Bilanțul biologic al bolnavului poate decela anemie microcitară feriprivă (secundară sângerărilor oculte), leucocitoză (în prezența perforației tumorale), hipoproteinemie (în forme cu diseminare sistemică), disfuncții hepatice, coagulopatii (în cazul metastazelor hepatice), nivel crescut al antigenului carcinoembrinar (ACE) și al markerilor inflamatori nespecifici (fără specificitate sau sensibilitate pentru neoplasmul rectal).

Explorările endoscopice, ***rectosigmoidoscopia și/sau colonoscopia***, permit vizualizarea directă a tumorii, aprecierea caracteristicilor macroscopice ale acesteia, confirmarea histopatologică a diagnosticului prin analizarea fragmentului biptic recoltat, evaluarea întregului cadru colic pentru decelarea unor leziuni sincrone, precum și rezecția leziunilor precanceroase.

Clisma baritată cu dublu contrast oferă informații despre localizarea tumorii, gradul de obstrucție, prezența leziunilor sincrone și obiectivează eventualele fistule rectovaginale/vezicale. **Colonoscopia virtuală (colonografia CT)** este o investigație utilă, ca și clisma baritată, în cazurile cu obstrucție tumorală a lumenului, pentru că permite evaluarea întregului cadru colic.

În prezent tumorile rectale beneficiază de o corectă stadializare locală și o apreciere a implicării perirectale ganglionare prin **ecografie transrectală (ETR)**. Spre deosebire de imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), ETR poate diferenția mai bine între tumorile limitate la mucoasă și submucoasă, deci este mai utilă în stadiile inițiale ale bolii. Dezavantajele acestei metode imagistice sunt legate de: câmpul vizual îngust, imposibilitatea de a detecta fascia mezorectală și ganglionii aflați la distanță de peretele rectal. De asemenea nu poate evalua tumorile stenozante sau care produc stricturi. Acuratețea evaluării prin ETR a fost stabilită comparând stadializarea preoperatorie ecografică cu stadializarea pieselor operatorii. Corecta apreciere a invaziei în peretele rectal este considerată a fi între 69-94%, cu supraevaluări datorate atât modificărilor inflamatorii peritumorale, cât și a compresiunii exercitate de balonul transductorului, ce poate oblitera cele cinci straturi ale peretelui rectal (în 10% din cazuri) și subevaluări produse de imposibilitatea ecografică de a evalua invazia microscopică (în 5% din cazuri) [20].

În prezent **IRM** este considerată metoda imagistică optimă de stadializare loco-regională a cancerului rectal avansat și de evaluare a marginii circumferențiale de rezecție (MRC). În cazul pacienților cu neoplasm rectal avansat se consideră că evaluarea prin IRM a fasciei mezorectale și a țesutului mezorectal este mai importantă decât stadializarea tumorală, în ceea ce privește planificarea tratamentului [21].

Studiul MERCURY (the Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study), un studiu multicentric realizat pe 311 pacienți cu neoplasm rectal operabil, a evaluat acuratețea IRM în aprecierea profunzimii invaziei mezorectului, a implicării MRC și relației dintre tumoră și FR. A demonstrat că IRM are o precizie ridicată, valoare predictivă negativă și specificitate de 92% în evaluarea marginilor de rezecție, deși sensibilitatea și valoarea predictivă pozitivă au fost mai puțin impresionante. În plus a extins clasificarea T3 adăugând patru subclase: "a" (< 1 mm dincolo de musculara proprie), "b" (1–5 mm), "c" (5–15 mm) și "d" (> 15 mm). A concluzionat că stadiile tumorale T2 și T3 incipient pot fi grupate împreună din punct de vedere al atitudinii terapeutice și al prognosticului [22].

Sensibilitatea IRM de analiză a leziunilor secundare hepatice este comparabilă cu cea obținută prin computer-tomografie (CT) și 18F-FDG-PET (positron emission tomography), fiind de 80,3%, după cum reiese din metaanaliza lui Niekel și Bipat din 2010 [23].

Superioritatea IRM față de alte metode imagistice este însă clară în ceea ce privește acuratețea în diagnosticarea metastazelor mai mici de 10 mm.

Computer-tomografia încă este cea mai utilizată investigație radiologică pentru evaluarea cancerului rectal primar local avansat și recurent. Sensibilitatea metodei în evaluarea primară a neoplaziei este între 77,5% și 93%, iar în diagnosticul recurențelor este apreciată a fi 95% [24]. Are rezoluție slabă în evaluarea peretelui rectal și a fasciei mezorectale. Acuratețea detecției este afectată de existența în antecedente a unui proces septic pelvin sau tratament radioterapic, evaluarea CT diferențiind greu între țesut fibrotic și recurență tumorală [25].

PET este recunoscută în prezent a fi cea mai sensibilă metodă imagistică în depistarea metastazelor hepatice din CCR și în diferențierea leziunilor active de cele cicatriceale. Rezultatele metaanalizei Niekel din 2010 arată sensibilitatea PET în detecția metastazelor hepatice ca fiind 94,1%, mult superioară CT și IRM.

SCREENINGUL CANCERULUI RECTAL

Programele de screening adresate cancerului rectal sunt cu atât mai necesare cu cât momentul diagnosticului și precocitatea aplicării tratamentului multimodal pentru această patologie influențează prognosticul, evoluția și deci supraviețuirea la distanță. Există două modalități de abordare a screening-ului în cancerul rectal și anume: abordarea în masă, cu aplicarea unui program de screening adresat populației generale și abordarea doar a grupului populațional cu risc înalt.

TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL

Tratamentul cancerului rectal, cu intenții curative, este în primul rând chirurgical și este reprezentat, în majoritatea cazurilor, de rezecția anterioară de rect. Evaluarea corectă preoperatorie a tumorilor rectale este esențială în stabilirea planului de tratament.

Strategiile terapeutice depind de evaluarea clinică, dar mai ales de cea imagistică ecografică și radiologică, a stadiului local și sistemic al bolii. Stadializarea preterapeutică a neoplasmului rectal apreciază atât necesitatea unei terapii neoadjuvante (RT radioterapie sau CRT chimioradioterapie), cât și tipul de intervenție chirurgicală. În prezent, este general acceptată ideea tratamentului neoadjuvant. Pacienții care beneficiază de această terapie însă trebuie corect selectați, cazurile ce urmează protocolul terapeutic sunt cele cu tumori local avansate, iar studiile randomizate furnizează date concrete în privința rezultatelor favorabile implementării acestei strategii terapeutice.

Formele incipiente de cancer rectal cT1 sm1/2, N0, bine selectate, pot fi abordate prin: ***excizie locală transanală sau prin microchirurgie endoscopică (TEM sau TAMIS)***, în funcție de localizarea tumorii (rectal superior, mijlociu sau inferior), în combinație sau nu cu

CRT pre sau postoperatorie și **radioterapie locală** (de contact și implant interstițial). Analiza histopatologică a specimenului chirurgical, cu stabilirea stadiului pTNM, decide conduita terapeutică ulterioară: supraveghere, în cazul tumorilor aflate în stadiul pT1-2, N0, M0 sau tratament adjuvant, în cazul stadiilor pT3-4, N0, M0 sau pT1-4, N1-2.

Standardul actual al tratamentului cancerului rectal în stadiile II/III este reprezentat de CRT neoadjuvantă, urmată de rezecție anterioară rectală (RA) sau rezecție abdominoperineală (RAP) cu excizie totală de mezorect (ETM) și tratament adjuvant, pentru majoritatea pacienților.

Tratamentul neoadjuvant

Radioterapia preoperatorie de scurtă durată (SCPRT) are ca unic scop reducerea incidenței recidivelor pelvine și folosește o doză mare de iradiere de 25 Gy fracționată pe o perioadă de 5 zile, urmată de intervenție chirurgicală cu viză radicală oncologică, la cel mult o săptămână. Este un protocol terapeutic bine tolerat, cu morbiditate postoperatorie și rate de rezecție R0 comparabile cu cele înregistrate după CRT neoadjuvantă, care nu asigură însă reducerea semnificativă a stadiului sau a volumului tumoral [26].

Categoria cancerelor rectale considerate nerezecabile, local avansate, LARC (locally advanced rectal cancer), pe criterii apreciate prin IRM, ce necesită tratament **CRT preoperator** cu scopul convertirii la operabilitate, cuprinde [27]:

- Tumori rectale aflate la 1-2 mm de fascia mezorectală;
- Tumori rectale ce invadează fascia mezorectală, deci MRC (+);
- Tumori rectale ce depășesc fascia mezorectală;
- Adenopatii metastatice dincolo de fascia mezorectală;
- Tumoră rectală ce invadează levatorii sau aparatul sfincterian.

În privința administrării **RT** ghidurile actuale de tratament recomandă folosirea preoperatorie a unei doze totale de 45 Gy - 50,4 Gy, cu 1,8 – 2 Gy/fracție, 5 zile pe săptămână, o fracție pe zi. Uneori se poate administra la nivelul tumorii primare o doză boost endocavitar de 4 - 6 Gy, în 2 - 4 fracții, ceea ce reduce doza de iradiere pentru întregul volum în curele CRT.

Folosirea chimioterapiei ca tratament ce precede CRT și rezecția chirurgicală, în cancerul rectal tip LARC, are unele beneficii în ceea ce privește controlul sistemic al bolii (prin prevenirea și eradicarea micrometastazelor), controlul local (prin creșterea ratei pCR, facilitarea rezecțiilor), precum și prin complianța crescută a pacienților la tratament. Mai multe studii au obiectivat rolul **chimioterapiei de inducție** în obținerea unor rezultate oncologice favorabile în condițiile unei toxicități reduse, comparativ cu utilizarea doar a chimioterapiei adjuvante ca tratament sistemic [28].

Conform datelor din literatură 50%-60% din pacienții cu cancer rectal prezintă down-stage tumoral după tratamentul CRT neoadjuvant, iar aproximativ 20% din aceștia înregistrează răspuns pathologic complet (pCR) [29].

Utilizarea brahiterapiei în tratamentul cancerului rectal, sub forma ***high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDR-ILBT)***, folosește Ir 132 (iridium) radioactiv sau cobalt, permite aplicarea unei doze mari de radiație, în principal la nivelul patului tumoral, cu avantajul menajării stucturilor sănătoase de vecinatate. Studiile, ce evaluează utilizarea HDR-ILBT concomitent cu CRT neoadjuvantă, fie în cancerul rectal avansat, fie inoperabil, sunt puține, însă cele existente prezintă rate favorabile de pCR în cazul asocierii CRT cu boost endorectal de 4-6 Gy în 2-4 fracții [30].

În prezent este încurajată utilizarea ***IMRT (Intensity-Modulated Radiotherapy)*** în cadrul studiilor clinice sau în cazul reiradierii recidivelor locale la pacienți radiotratați anterior [31].

La pacienții cu cancer rectal stadiul T4 sau boală recurentă se poate utiliza, dacă este disponibilă, ***IORT (radioterapie intraoperatorie)***, atunci când rezecția chirurgicală prezintă margini de disecție amenințate sau invadate tumoral.

Tratamentul adjuvant

Tratamentul postoperator este indicat la toți pacienții cu neoplasm rectal, care au primit tratament preoperator, independent de rezultatul anatomopatologic. De asemenea, este indicat și în cazurile de cancer rectal stadiul cT1-T2 tratat prin excizie locală sau rezecție ETM, restadializat anatomopatologic pT3, N0, M0 sau pT1-3, N1-2. Regimul recomandat în acest caz este de chimioterapie, urmată de chimioradioterapie și iar chimioterapie (tehnica sandwich).

Tratamentul chirurgical

În cadrul tratamentului multimodal al cancerului rectal, rezecția chirurgicală standardizată (RA sau RAP cu ETM) a rămas principala modalitate de terapie cu viză curativă.

Introducerea tehnicii ETM a determinat scăderea ratei recidivei locale (RL) de la 12% - 20% la sub 4% - 5%, a redus numărul RAP și a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea cu supraviețuire fără boală (DFS disease free survival) la 5 și 10 ani de 80%, respectiv 78% [32].

Pentru tumorile rectale medii și inferioare, situate la mai mult de 5 - 6 cm de linia anocutană, care nu invadează aparatul sfincterian sau levatorii, tratamentul chirurgical indicat este de rezecție anterioară cu ETM. Constatarea că adenocarcinomul rectal nu se extinde de regulă distal în peretele rectal și dezvoltarea instrumentarului necesar anatomozelor mecanice

au permis efectuarea reconstrucției prin anastomoză chiar și în cazul tumorilor joase, a căror margine inferioară este situată la mai mult de 2 cm proximal de linia dințată [33]. Pentru tumorile localizate la 1 - 2 cm de linia dințată devine necesar un procedeu rezecțional intersfincterian și efectuarea unei anastomoze coloanale ultra-joase pentru a obține radicalitate oncologică.

În cazul tumorilor rectale superioare este suficientă excizia parțială a mezorectului (EPM) prin secționarea mezorectului și a peretelui rectal la 5 cm distal de marginea inferioară a tumorii, reducându-se astfel și riscul fistulei anastomotice.

Respectarea planurilor mezorectale, disecția ascuțită la vedere și renunțarea la disecția boantă, sunt elemente care definesc o intervenție chirurgicală corectă pentru cancer rectal. Se asigură atât obiectivul oncologic – îndepărtarea în totalitate a tumorii și a teritoriului ei limfatic și obținerea unei rezecții tip R0, cât și obiectivul funcțional - refacerea continuității digestive și prevenirea unor complicații genito-urinare [34].

Pentru tumorile rectale ale treimii superioare, este *indicată rezecția rectală anterioară cu anastomoză colorectală termino-terminală și EPM (operația Dixon)*.

Pentru neoplasmul rectal mediu și inferior, pentru un rezultat funcțional optim, este recomandată refacerea continuității digestive cu rezervor neorectal, fie prin realizarea unei anastomoze colo-anale *latero-terminale (anastomoză Baker)*, fie cu *J-pouch anal (cu rezervor de 5 cm)*, fie prin *coloplastie*. În plus este redusă și rata fistulelor anastomotice, comparativ cu anastomoza termino-terminală [35].

Localizarea tumorală la nivelul canalului anal (la mai puțin de 5 cm de linia anocutană) sau la mai puțin de 1 cm de aparatul sfincterian, invazia levatorilor, precum și asocierea disfuncției preoperatorii sfincteriane, în condițiile unui neoplasm situat la distanță de linia dințată, impun realizarea unei RAP.

Una din complicațiile destul de frecvente ale rezecției rectale cu ETM este *fistula anastomotică*. În literatură raportările în privința incidenței insuficienței anastomotice în RA variază între 1% - 20%, riscul fiind cu atât mai mare cu cât anastomoza este mai joasă [36].

În cadrul planului terapeutic al cancerului rectal tehnica laparoscopică poate fi utilizată: pentru stadializarea sistemică a bolii și biopsierea metastazelor, pentru execuția ileostomiei / colostomiei (ca tratament paliativ; în cazul tumorilor obstruative, sângerânde, înainte de CRT neoadjuvant; cu viză temporară în RA joase; pentru reducerea complicațiilor septice în cazul fistulelor anastomotice), pentru realizarea RA sau RAP. Contraindicațiile abordului laparoscopic în cancerul rectal includ: tumori voluminoase, jos situate, cu invazia organelor de vecinătate. De asemenea, pacienții cu obezitate morbidă și pelvis îngust, cei la care s-a efectuat CRT și cei cu antecedente chirurgicale pelvine pot fi dificil de operat prin tehnica minim invazivă.

Mai multe studii au publicat rezultate favorabile în privința utilizării chirurgiei

robotice în tratamentul chirurgical al cancerului rectal, cu obiective oncologice îndeplinite într-o măsură cel puțin comparabilă cu tehnica laparoscopică. Printre avantajele oferite de *sistemul da Vinci Si HD* se numără: vedere tridimensională cu magnificație, câmp vizual mărit, controlul camerei de către operator, instrumente cu șapte grade de libertate, rotație de 540 grade și articulație de 180 grade, dexteritate superioară, prin anularea tremorului și obținerea unei disecții de mai mare acuratețe cu o calitate superioară a specimenului chirurgical și a preservării nervoase, curbă de învățare mai scurtă, rată de conversie la chirurgia deschisă mai scăzută [37].

RECURENȚA LOCALĂ ÎN CANCERUL RECTAL

Factorii de risc implicați în apariția RL sunt considerați: stadiul tumoral, localizările inferioare tumorale cu risc crescut de diseminare limfatică laterală, tumori voluminoase, invazia limfovasculară și perineurală, tumori nediferențiate, mucinoase, cu celule “în inel cu pecete”, tumori obstructive sau cu perforație locală, mutații moleculare (p53, CD133, CD44), MRC (+), margine distală R1, experiența operatorului [38]. Tratamentul chirurgical este singurul capabil să asigure supraviețuirea pe termen lung a pacientului cu RL. Abordarea terapeutică presupune implicarea unei echipe chirurgicale multidisciplinare, întrucât cel mai important factor al reușitei intervenției este considerat obținerea marginilor de rezecție R0. Rezecția chirurgicală cu intenție curativă este *exenterația pelvină*, la care se poate asocia CRT / RT neoadjuvantă și/sau adjuvantă (în funcție de tratamentul anterior primit, comorbidități și toleranță individuală). Pentru cei radiotratați anterior se recomandă utilizarea IORT 10 Gy.

BOALA METASTATICĂ ÎN CANCERUL RECTAL

Sediul predilect al determinărilor sistemice în cancerul colorectal este ficatul. În evoluție, 50% - 60% din pacienții diagnosticați cu neoplasm rectal vor dezvolta metastaze hepatice [39], iar aproximativ 20% - 30% din aceștia se vor prezenta cu tumori secundare sincrone [40].

Rezecția chirurgicală este și în prezent principala modalitate terapeutică utilizată în abordarea acestor metastaze, iar progresele înregistrate în ultimii ani privind detecția imagistică, tehnica chirurgicală (ce a permis și creșterea pragului de vârstă al pacienților operați la peste 70 de ani), utilizarea ecografiei intraoperatorii, utilizarea chimioterapiei intraarteriale, rezecția metastazelor recurente, cu morbiditate și mortalitate scăzute, au determinat o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii, chiar până la 50%, după unii autori [41].

La pacientul cu metastaze hepatice sincrone rezecabile și cancer rectal primar operabil, intervenția chirurgicală se poate desfășura simultan, pentru ambele situsuri

neoplazice sau secvențial, înainte sau după rezecția tumorii rectale primare, studiile prezentând rezultate comparabile, ale morbidității, mortalității și rezultatului oncologic, între cele două abordări [42].

Pacienții cu metastaze hepatice metacrone rezecabile vor beneficia de chimioterapie sistemică perioperatorie și rezecție chirurgicală, pe o perioadă de șase luni, iar regimul chimioterapic propus va depinde de tratamentul primit anterior, comorbidități și toleranța la chimioterapia anterioară.

SUPRAVEGHEREA DUPĂ TRATAMENT A CANCERULUI RECTAL

Pacienții cu CCR stadiile I-III, care au primit tratament cu viză curativă, sau stadiul IV rezecat chirurgical și cu metastaze izolate rezecate (în remisie), se recomandă a fi urmăriți conform următorului protocol:

- Anamneză, examen clinic și determinarea ACE la 3-6 luni în primii 2 ani, ulterior la 6 luni, în total 5 ani, conform National Comprehensive Cancer Network (NCCN) și American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS); Cancer Care Ontario (CCO) și American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomandă frecvența examinărilor la 6 luni timp de 5 ani;
- Colonoscopie la 1 an postoperator, sau la 3-6 luni postoperator dacă nu a fost executată preoperator, în caz de leziuni obstruative; ulterior se repetă colonoscopia la 3 ani și la 5 ani (conform ASCO, ASCRS, ACS, ESMO-European Society for Medical Oncology, CCO și NCCN); în caz de displazie severă, adenom vilos, polip mai mare de 1 cm, mai mulți de 3 polipi, istoric familial sau personal de HNPPC este recomandată colonoscopie de supraveghere anual [43]; pentru pacienți diagnosticați sub 50 de ani se recomandă supraveghere endoscopică la 6 luni (conform NCCN);
- Sigmoidoscopie +/- ETR la 6-12 luni în caz de RA joasă, timp de 3-5 ani și la 6 luni pentru cazurile cu risc mare de RL și după RL [44];
- CT toraco-abdomino-pelvin cu substanță de contrast i.v. și per os sau IRM abdomino-pelvin și CT toracic anual, timp de 5 ani (conform NCCN) sau timp de 3 ani (conform ASCO și CCO); în caz de rezecții hepatice sau pulmonare anterioare se recomandă investigarea imagistică la 6 luni;
- PET/CT nu este recomandată de rutină [45]; poate fi utilă în detectarea metastazelor extrahepatice sau extrapulmonare [44].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

INTRODUCERE

Scopul lucrării este să analizeze dificultățile tehnice și tactice cu care se confruntă intraoperator practicianul de chirurgie generală în demersul de a obține o rezecție de tip R0 într-o intervenție chirurgicală adresată unui pacient cu neoplasm rectal.

Obiectivul principal al cercetării este reprezentat de evaluarea tuturor dimensiunilor managementului terapeutic al pacientului cu neoplasm de rect într-o clinică universitară de chirurgie de urgență.

În afara obiectivului principal al tezei, prezentăm următoarele direcții specifice de cercetare a analizei tratamentului chirurgical la pacientul cu neoplasm de rect:

1. Stabilirea lotului de studiu cu identificarea principalilor parametrii clinici, biologici și imagistici pentru realizarea unei rezecții de tip R0 și înscrierea acestora într-o bază electronică de date.
2. Pot fi identificați în evaluarea preoperatorie a pacientului cu neoplasm rectal factori predictivi pentru obținerea unei rezecții de tip R0?
3. Analiza corelațiilor dintre aspectele clinice, cele furnizate de explorările paraclinice și imagistice, în vederea elaborării unei corespondențe între acestea și evaluarea histopatologică și în același timp, în cazul rezecțiilor care nu s-au soldat cu R0, identificarea factorilor ce au condus la această situație.
4. Analiza influenței tratamentului oncologic neoadjuvant asupra rezultatelor tratamentului chirurgical (cuantificat ca și rezecție R0 sau non - R0) la pacienții cu neoplasm rectal.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a fost retrospectiv, observațional, descriptiv, unicentric și s-a desfășurat în Clinica de Chirurgie Generală și de Urgență III din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, în perioada 1 ianuarie 2007 - 31 Martie 2016.

În cadrul cercetării noastre, evaluarea s-a realizat pe baza datelor anamnestice, clinice, biologice, imagistice și terapeutice cuprinse în foile de observație, coroborate cu informațiile din protocoalele operatorii și din buletinele de analiză histopatologică a pieselor de rezecție.

Pe parcursul desfășurării studiului, stadializarea pacienților, clinică și histopatologică, s-a efectuat la început utilizând clasificarea TNM.6, publicată în 2002, pentru ca din anul 2010 să se realizeze conform stadializării TNM.7, care răspunde la nevoia unei precizii mai mari de definire a subgrupelor, cu evoluție prognostică diferită și tratament diferențiat.

Criteria de includere și excludere în/studiu

CRITERII DE INCLUDERE	CRITERII DE EXCLUDERE
▪ Pacienți al căror diagnostic la externare a fost de neoplasm rectal și al căror tratament chirurgical s-a desfășurat în clinica de Chirurgie Generală și Urgență III ▪ Existența în foile de observație și condicile operatorii a tuturor parametrilor necesari pentru evaluarea pacientului cu neoplasm rectal conform protocolului stabilit (Tabelul nr. 4) ▪ Pacienți cu vârsta minimă de 18 ani	▪ Pacienți internați în Clinica de Chirurgie III a Spitalului Universitar de Urgență București la care s-a practicat intervenție chirurgicală cu un caracter paleativ ▪ Pacienții care au fost internați și eventual operați inițial în altă unitate sanitară și nu există o evidență exactă a evaluării preoperatorii și a atitudinii terapeutice desfășurate înaintea transferului acestora în clinica în care s-a desfășurat cercetarea ▪ Pacienți internați și/ sau operați de la început în Clinica de Chirurgie III a Spitalului Universitar de Urgență cu diagnosticul de neoplasm rectal, dar la care nu există o evidență exactă a parametrilor cuantificați și a atitudinii desfășurate ▪ Pacienții la care s-au practicat rezecții limitate

Tabelul nr. 1 – Criterii de includere și excludere în/din studiu

Pentru fiecare pacient s-a creat o machetă electronică de înregistrare a datelor, ce cuprinde toți parametrii necesari evaluării bolnavilor cu neoplasm rectal supuși cercetării, astfel încât obiectivele și scopul studiului să fie îndeplinite.

Studiul aferent tezei a inclus un număr de 127 de pacienți cu neoplasm rectal evaluați preoperator și tratați chirurgical în Clinica de Chirurgie Generală și Urgență III din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, care au îndeplinit criteriile de includere și excludere (Tabelul nr. 1).

Având în vedere că scopul tezei este să analizeze dificultățile tehnice și tactice cu care se confruntă intraoperator chirurgul oncolog în obținerea unei rezecții de tip R0 în cursul unei intervenții chirurgicale adresate unui pacient cu diagnostic de neoplasm rectal, am împărțit pacienții în două loturi:

1. Lotul R0: pacienții la care s-a obținut rezecție R0 indiferent de procedeul chirurgical adoptat
2. Lotul non – R0: pacienții la care s-a obținut o rezecție de tip R1 sau R2, indiferent de intervenția chirurgicală practică

Modalități de analiză statistică

Sistematizarea datelor s-a realizat pe baza a numeroase tabele și grafice de diverse tipuri (histograme, bar chart, pie chart, box plot, etc.).

Eficiența modelului, care descrie legătura dintre două variabile, a fost pusă în evidență pe baza curbelor ROC (**R**eciever **O**perating **C**haracteristics) construite. Corelația dintre variabile a fost analizată și pe baza coeficienților de corelație ai lui Pearson.

Pentru cuantificarea parametrilor incluși în macheta generală de înregistrare a datelor am utilizat Microsoft Excel, iar pentru analiza statistică am folosit aplicația MedCalc.

REZULTATE

Distribuția pacienților incluși în cercetare în funcție de anul internării, este prezentată în tabelul nr. 2 și graficul din figura nr. 1.

	TOTAL	R0	R1
2007	13	9	4
2008	11	8	3
2009	13	9	4
2010	13	11	2
2011	12	10	2
2012	14	13	1
2013	15	14	1
2014	14	12	2
2015	16	16	0
2016	6	6	0
TOTAL	127	108	19

Tabelul nr. 2 - Distribuția cazurilor incluse în studiu în funcție de an și tipul rezecției obținute

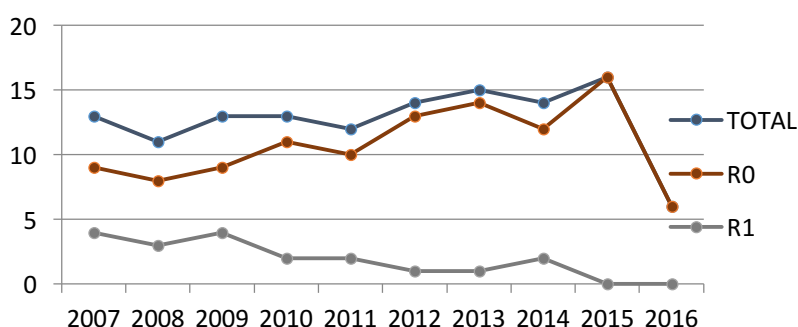


Figura nr. 1 - Distribuția cazurilor incluse în studiu în funcție de an și tipul rezecției obținute

În lotul studiat de noi, 127 pacienți care au îndeplinit criteriile de includere și excludere, am identificat un număr de 108 pacienți, la care s-a obținut rezecție de tip R0, reprezentând 85,04% din lotul general și un număr de 19 pacienți, reprezentând 14,96%, la care nu s-a obținut rezecție de tip R0 (Figura nr. 2).

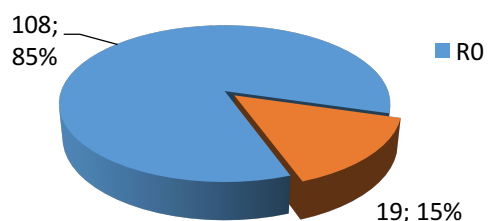


Figura nr. 2 - Distribuția pacienților în cele două loturi de studiu

În lotul celor 19 pacienți, la care nu s-a putut obține o rezecție de tip R0, am identificat un număr de 17 cazuri (89,47%) cu rezecție de tip R1 pe buletinul anatomopatologic, respectiv 2 pacienți (10,53%) cu rezecții de tip R2 (Figura nr. 3).

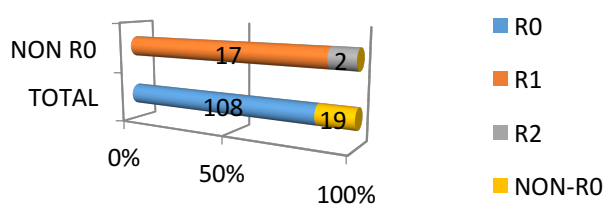


Figura nr. 3 - Distribuția pacienților în funcție de tipul de rezecție identificat în buletinele anatomopatologice, respectiv în condicile operatorii

Urmărind apariția cazurilor de neoplasm rectal pe diferite grupe de vârstă, am observat următoarea repartitie (Tabelul nr. 3).

Grupa de vârstă (ani)	R0		R1		TOTAL	
	cazuri	%	cazuri	%	cazuri	%
41-50	10	7,87	4	3,15	14	11,02
51-60	24	18,9	3	2,36	27	21,26
61-70	30	23,62	6	4,72	36	28,35
71-80	32	25,20	5	3,94	37	29,13
>80	12	9,45	1	0,79	13	10,24

Tabelul nr. 3 - Distribuția pacienților pe grupe de vârstă

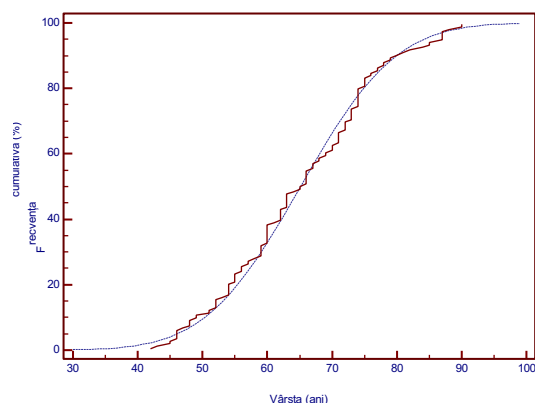


Figura nr. 4 - Frecvența cumulativă a apariției datelor cu privire la vârstă în lotul studiat

Din analiza figurii nr. 4 observăm faptul că unghiul tangentei la grafic are valoarea maximă între 55 și 75 de ani, semnificând faptul că în acest interval a existat o creștere a frecvenței neoplasmului rectal, comparativ cu celelalte grupe de vârstă.

În lotul de pacienți la care s-a obținut o rezecție R0 (108 de pacienți), bolnavii de gen masculin dețin o pondere de 57,4% (62 de bărbați), comparativ cu pacienții de gen feminin, care dețin o pondere de 42,6% (46 de femei) (Figura nr. 5).

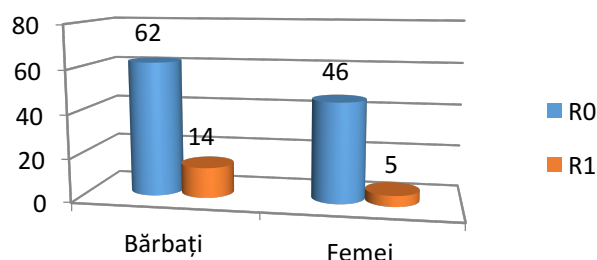
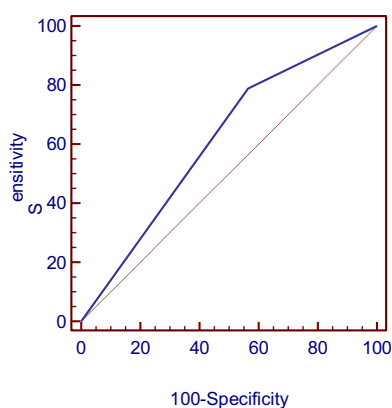


Figura nr. 5 - Distribuția pacienților în funcție de gen și tipul de rezecție obținut



Area under the ROC curve (AUC)	0,612
Standard Error ^a	0,0660
95% Confidence interval ^b	0,522 to 0,697
z statistic	1,701
Significance level P (Area=0.5)	0,0889

Figura nr. 6 - Corelație statistică a genului pacienților cu tipul rezecției obținute

Realizarea curbei ROC dintre genul pacienților incluși în studiu și tipul de rezecție efectuat, conform rezultatului anatomopatologic, pune în evidență o corelație cu valoarea

statistică medie (AUC=0,612). Așadar, genul masculin s-a corelat în cadrul cercetării noastre cu apariția mai frecventă a tipului de rezecție non-R0 (Figura nr. 6).

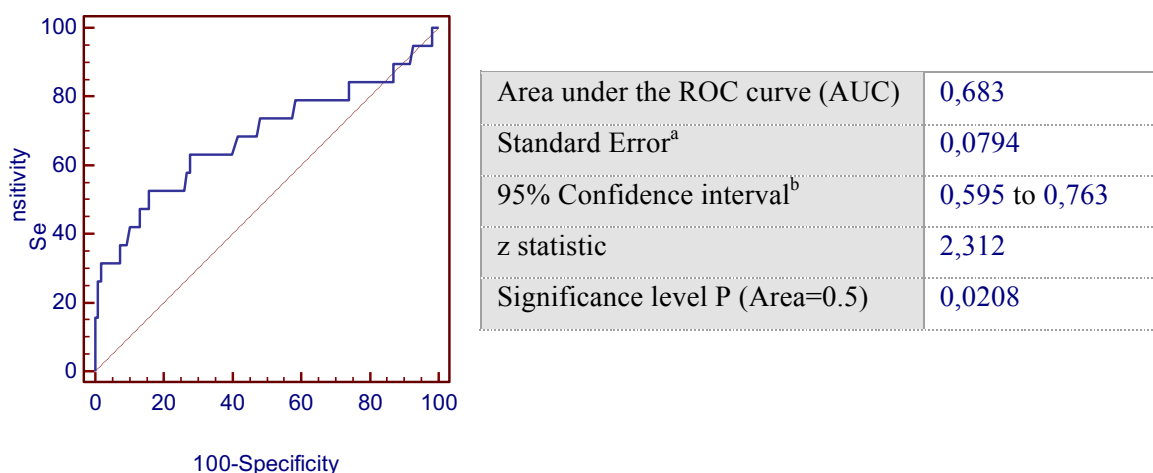


Figura nr. 7 - Corelația statistică între valoarea IMC și tipul de rezecție obținut

În cadrul lotului studiat am observat corelația valorii IMC cu practicarea unei rezecții de tip non R0 (AUC=0,683). Valoarea IMC a reprezentat în cadrul cercetării noastre un factor predictiv pentru practicarea unei rezecții non – R0 (Figura nr. 7).

În cadrul lotului studiat de noi am identificat un număr de 87 de cazuri (68,50%) cu tumori rectale situate sub nivelul reflexiei peritoneului, și un număr de 40 de cazuri (31,50%) cu tumori rectale superior de nivelul de reflexie al peritoneului (Figura nr. 8).

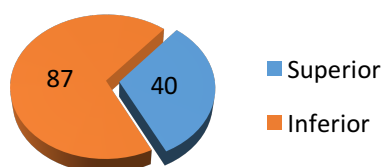


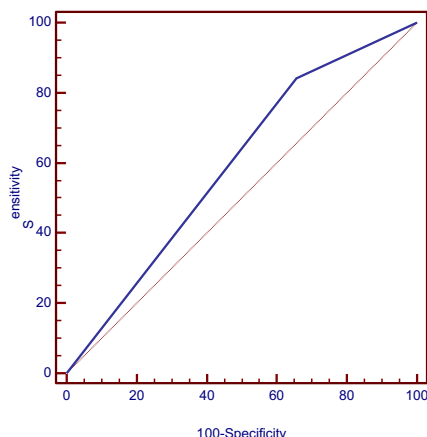
Figura nr. 8 - Distribuția pacienților în funcție de localizarea formațiunii tumorale, în raport cu reflexia peritoneului

Distribuția procentuală a pacienților în cadrul lotului nostru, în funcție de topografia formațiunii tumorale și tipul rezecției obținute, pune în evidență o repartitie predominant inferioară în cadrul rezecțiilor de tip non-R0 (Tabelul nr. 4).

REZECȚIE	TOPOGRAFIE		TOTAL
	SUPERIOR	INFERIOR	
R0	37	71	108 (85,0%)
NON-RO	3	16	19 (15,0%)
TOTAL	40 (31,5%)	87 (68,5%)	127

Tabelul nr. 4 - Distribuția procentuală a pacienților în funcție de localizarea formațiunii tumorale rectale în raport cu tipul rezecției obținute

Analiza pe baza curbei ROC dintre cei doi parametri urmăriți (topografia formațiunii tumorale și tipul rezecției) pune în evidență o corelație statistică cu o valoare sub pragul de 0,600, considerat de noi semnificativ (AUC=0,592) (Figura nr. 9).



Area under the ROC curve (AUC)	0,592
Standard Error ^a	0,0660
95% Confidence interval ^b	0,463 to 0,722
z statistic	1,400
Significance level P (Area=0.5)	0,1616

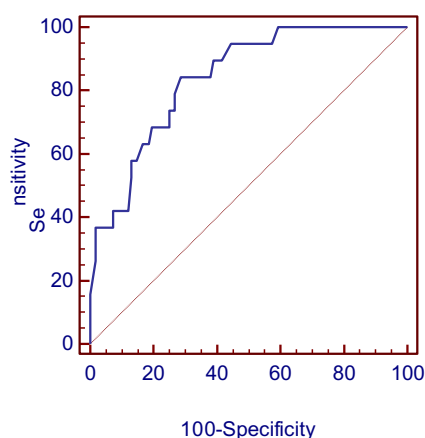
Figura nr. 9 - Corelația statistică a localizării topografice a formațiunii tumorale cu tipul rezecției

În urma evaluării clinice și imagistice am putut cuantifica dimensiunile formațiunilor tumorale în loturile studiate.

	min	max	avg	median	std dev
General	1	7,9	4,040945	3,9	1,873871
R0	1	7,4	3,692593	3,5	1,729628
R1	3,2	7,9	6,021053	6,2	1,362111

Tabelul nr. 5 - Date statistice cu privire la dimensiunea formațiunii tumorale în loturile studiate

Analiza celor două loturi (R0 și non-R0) și a lotului general, din perspectiva dimensiunilor formațiunilor tumorale conform investigațiilor imagistice, pune în evidență un număr crescut de bolnavi cu tumori de dimensiuni mari în lotul pacienților la care nu s-a obținut o rezecție de tip R0 (Tabelul nr. 5).



Area under the ROC curve (AUC)	0,839
Standard Error ^a	0,0433
95% Confidence interval ^b	0,764 to 0,899
z statistic	7,837
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

Figura nr. 10 - Corelația dimensiunii tumorale cuantificate imagistic și tipul rezecției obținute

Am identificat în cadrul studiului nostru o corelație statistică semnificativă ($AUC=0,834$) între dimensiunea formațiunii tumorale evaluate imagistic și tipul rezecției obținute (Figura nr. 10).

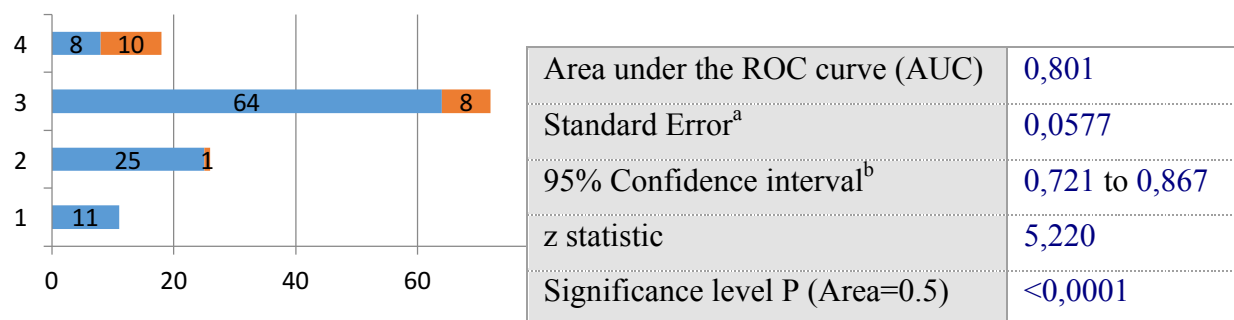


Figura nr. 11 - Distribuția pacienților în funcție de stadiul T

Din perspectiva stadializării imagistice, graficul din figura nr. 11 pune în evidență un număr majoritar de cazuri aflate în stadiul tumoral T3 și anume 72 de pacienți (56,69%) și un număr mic de pacienți aflați în stadiul T1 – 11 cazuri (8,66%).

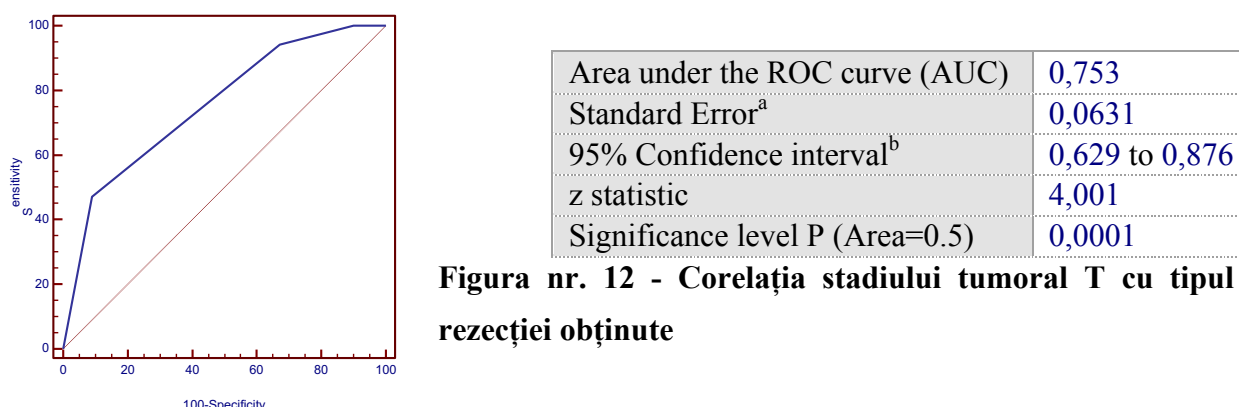


Figura nr. 12 - Corelația stadiului tumoral T cu tipul rezecției obținute

Stadiul tumoral al neoplasmului rectal, conform evaluării preoperatorii, este în strânsă legătură cu gradul de invazie și dimensiunea tumorală. Între acești doi parametri am identificat corelații cu tipul de rezecție obținut. Graficul curbei ROC confirmă legătura dintre stadiul T al neoplaziei și tipul rezecției realizate, prin valoarea de 0,753 a ariei de sub curba ROC (Figura nr. 12).

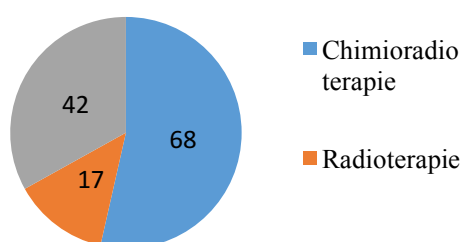


Figura nr. 13 - Distribuția pacienților în funcție de tipul terapiei neoadjuvante

În cadrul lotului studiat, 85 de cazuri (66,92% din lotul general) au beneficiat de terapie neoadjuvantă. Dintre aceștia, 68 (80%) au primit regim chimioradioterapic și 17 (20%) au fost doar radiotratați (Figura nr. 13).

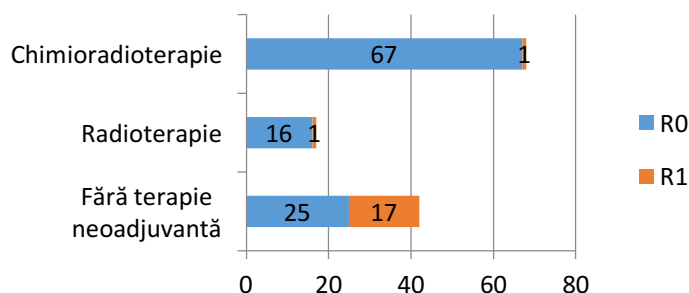
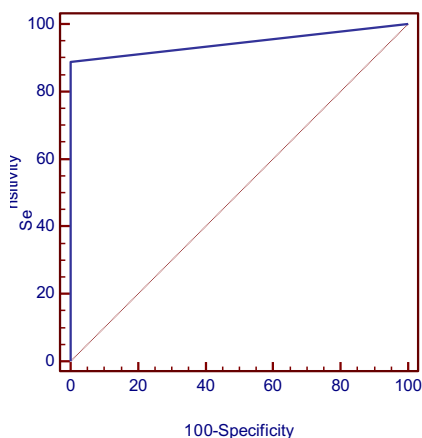


Figura nr. 14 - Distribuția pacienților în funcție de tipul terapiei neoadjuvante și tipul de rezecție obținut

Analiza lotului studiat din punct de vedere al protocolului de tratament neoadjuvant și în raport cu tipul rezecției obținute, evidențiază o distribuție majoritară a rezecției de tip R0 în lotul de pacienți supuși terapiei neoadjuvante (83 de pacienți din totalul de 85 de cazuri, reprezentând 97,64%) și un număr de 25 de bolnavi (59,52% din lotul netratat preoperator) în cadrul grupului la care nu s-a efectuat radio- sau radiochimioterapie preoperatorie (Figura nr. 14).



Area under the ROC curve (AUC)	0,944
Standard Error ^a	0,0437
95% Confidence interval ^b	0,859 to 1,000
z statistic	10,166
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

Figura nr. 15 - Corelația dintre utilizarea terapiei neoadjuvante și tipul rezecției obținute

Analiza graficului din figura nr. 15 pune în evidență o puternică corelație statistică (AUC = 0,944) între efectuarea tratamentului neoadjuvant, în cadrul managementului multimodal al pacientului cu neoplasm rectal și realizarea rezecției de tip R0.

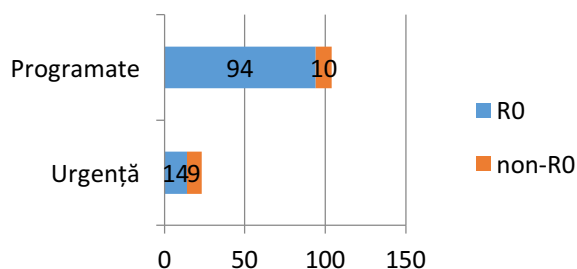


Figura nr. 16 - Distribuția pacienților în funcție de caracterul intervenției chirurgicale și tipul de rezecție obținut

Majoritatea pacienților au fost operați programat – 104 cazuri, reprezentând 81,88%. Dintre aceștia, la un număr de 94 de cazuri s-a obținut o rezecție de tip R0 (74,01% din lotul general, respectiv 90,38% din pacienții operați programat). Doar la un număr de 10 pacienți (9,62% din cei operați programat și 7,87 din lotul total) nu s-a putut obține o rezecție de tip R0 (Figura nr. 16).

În lotul bolnavilor operați în condiții de urgență – 23 de cazuri, reprezentând 18,12%, la un număr de 14 pacienți s-a obținut o rezecție de tip R0 (60,86% din pacienții operați în condiții de urgență), pentru ca numărul de cazuri la care nu s-a putut obține o rezecție de tip R0 să fie de 9 (39,14% din lotul operat urgent) (Figura nr. 16).

Tipul intervenției	R0		NON-R0		TOTAL	
	Numărul	%	Numărul	%	Numărul	%
Rezecție anterioară înaltă cu excizia parțială a mezorectului	10	7,87	0	0	10	7,87
Rezecție anterioară joasă cu excizia totală a mezorectului	49	38,58	5	3,93	54	42,51
Operația Hartmann	11	8,66	5	3,93	16	12,59
Amputație abdominoperineală	38	29,92	9	7,08	47	37,03

Tabelul nr. 6 - Distribuția pacienților în funcție de tipul intervenției chirurgicale practicate

Indiferent de intervenția chirurgicală efectuată (Tabelul nr. 6) am identificat cazuri la care nu s-a reușit realizarea unei rezecții de tip R0. Calculele statistice au constatat o distribuție omogenă a rezecțiilor non-R0, astfel încât practicarea uneia dintre intervențiile chirurgicale nu poate reprezenta o garanție pentru obținerea rezecției de tip R0 în cancerul de rect.

În anul 2007 am identificat un procent de 30,70% al rezecțiilor restaurative, comparativ cu anul 2015 când acest procent a crescut la o valoare de 87,50% (Figura nr. 17).

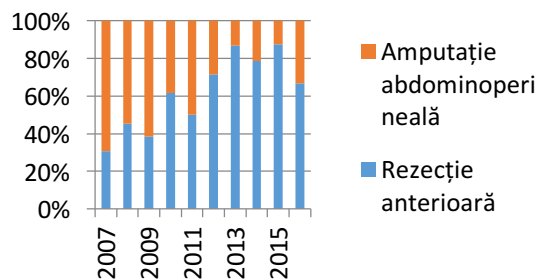


Figura nr. 17 - Distribuția procentuală pe ani a cazurilor în funcție de intervenția chirurgicală practică

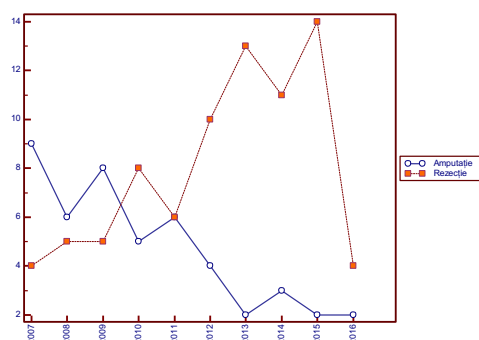


Figura nr. 18 - Distribuția comparativă a evoluției tipurilor intervențiilor chirurgicale practicate

Analiza în manieră comparativă a celor două tipuri de intervenții chirurgicale relevă o evoluție dinamică și invers proporțională a acestora, practicarea rezecției cu preservare sfincțeriană crescând exponențial, în antiteză cu evoluția numărului de cazuri supuse amputației de rect (Figura nr. 18).

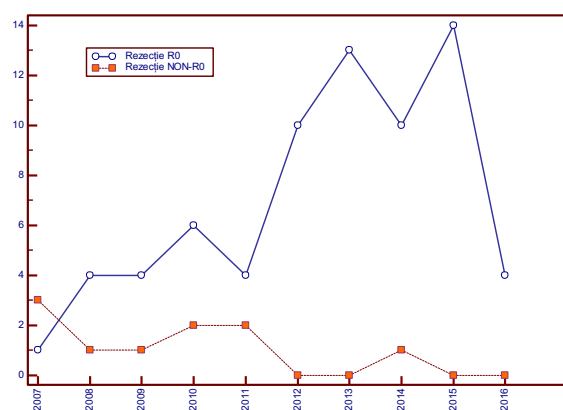


Figura nr. 19 - Distribuția pe ani a cazurilor la care s-a practicat rezecție restaurativă în raport cu tipul rezecției obținute

Evaluarea pe toată perioada cercetării a pacienților la care s-a practicat rezecție și anastomoză, pune în evidență o creștere a numărului de cazuri de rezecții cu refacerea continuității digestive și o scădere a ratei de obținere a rezecțiilor de tip non-R0. Din anul

2012 rezecțiile anterioare au prezentat o rată de reușită de 98,07% în obținerea rezecției R0 (Figura nr. 19).

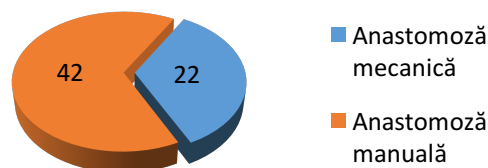


Figura nr. 20 - Distribuția pacienților la care s-a practicat rezecție în funcție de tipul de anastomoză practicat

Evaluarea lotului de pacienți la care intervenția chirurgicală a fost cea de rezecție cu restabilirea continuității digestive, din perspectiva tipului de anastomoză efectuat, a relevat o predominanță a anastomozelor manuale – 42 de cazuri, reprezentând 65,62%, în raport cu anastomozele de tip mecanic – 22 pacienți, reprezentând 34,38%. (Figura nr. 20)

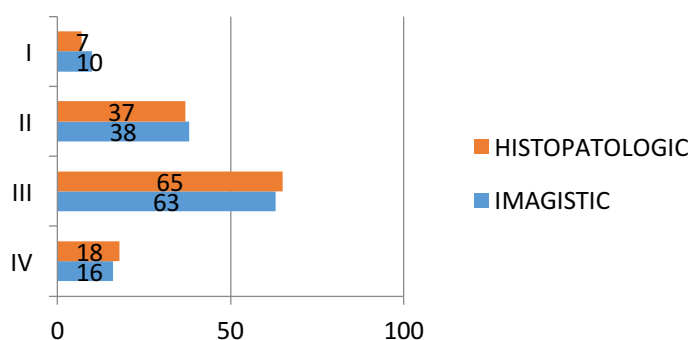


Figura nr. 21 - Distribuția pacienților în funcție de stadializarea histopatologică și imagistică

Analiza comparativă a stadializării preterapeutice imagistice și a celei histopatologice postoperatorii a evidențiat o apreciere pertinentă a stadiului de evoluție al bolii, prin metodele imagistice utilizate (Figura nr. 21).

	CT	IRM
Sample size	107	39
Correlation coefficient r	0,929	0,969
Significance level	P<0,0001	P<0,0001
95% Confidence interval for r	0,9323 to 0,9620	0,9559 to 0,9780

Tabelul nr. 7 - Date statistice privind corelația dintre stadializarea imagistică și cea histopatologică în funcție de metoda imagistică utilizată

Datele statistice susțin acuratețea evaluării prin CT și IRM a stadiului TNM preterapeutic, corelația semnificativă între stadiul preterapeutic imagistic și cel histopatologic

fiind obiectivată prin calcularea indicelui Pearson, cu valoare $r=0,929$ în cazul CT, respectiv valoare $r=0,969$ în cazul IRM (Tabelul nr. 7).

Pacienții cu neoplasm rectal din lotul cercetat au totalizat un număr de 2515 zile de spitalizare, cu o medie de 19,8 zile, având valori cuprinse între 8 și 42 de zile (Tabelul nr. 8).

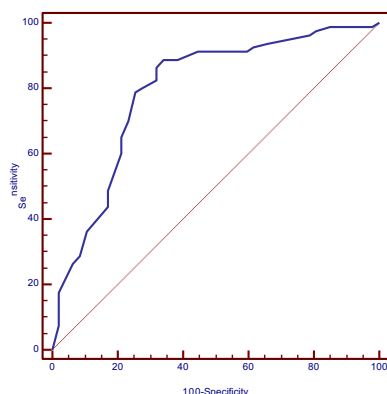
Sample size	127
Lowest value	<u>8,0000</u>
Highest value	<u>42,0000</u>
Arithmetic mean	19,8031
95% CI for the mean	18,2745 to 21,3318
Median	18,0000
95% CI for the median	16,0000 to 19,0232
Variance	75,7784
Standard deviation	8,7051
Relative standard deviation	0,4396 (43,96%)
Standard error of the mean	0,7725

Tabelul nr. 8 - Date statistice privind numărul total al zilelor de spitalizare

Numărul total de zile de spitalizare crește odată cu vârsta. Această observație empirică este obiectivată prin calcularea coeficientului de corelație Pearson ($r = 0,525$) (Tabelul nr. 9).

Correlation coefficient r	0,5251
Significance level	$P < 0,0001$
95% Confidence interval for r	0,3863 to 0,6407

Tabelul nr. 9 - Date statistice privind corelația numărului total de zile de spitalizare cu vârsta



Area under the ROC curve (AUC)	0,793
Standard Error ^a	0,0437
95% Confidence interval ^b	0,707 to 0,879
z statistic	6,702
Significance level P (Area=0.5)	$< 0,0001$

Figura nr. 22 - Corelația numărului total al zilelor de spitalizare în raport cu tipul operației (rezecție/amputație)

Realizarea curbei ROC a identificat o corelație semnificativă între ($AUC=0,793$), tipul intervenției chirurgicale a reprezentat un factor predictiv pentru durata internării, indiferent de stadiul evolutiv al bolii (Figura nr. 22).

Pe parcursul internării, din numărul total de 127 de pacienți incluși în studiu, au fost înregistrate cinci decese, mortalitatea fiind astfel în cadrul cercetării noastre de 3.93% (Figura nr. 23).

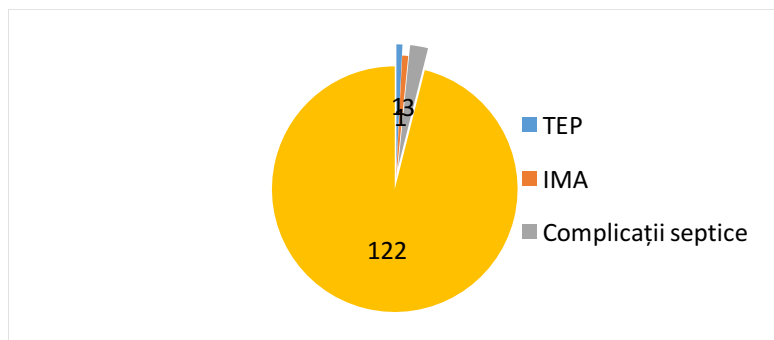


Figura nr. 23 - Analiza mortalității în perioada internării

Analiza cauzei deceselor celor 5 pacienți, din cadrul lotului analizat, a pus în evidență un număr de 3 bolnavi (2,36%), care au dezvoltat complicații septice, urmate de insuficiență multiplă de organ, un pacient a cărui evoluție s-a complicat cu tromboembolism pulmonar în ziua a patra postoperator, respectiv un pacient care a prezentat în prima zi postoperator infarct miocardic acut.

CONCLUZII

1. Evaluarea conform criteriilor de includere și excludere în cadrul cercetării noastre a identificat un număr de 127 de bolnavi, ce au reprezentat lotul analizat.
2. Am constatat o creștere progresivă atât a adresabilității pacienților, cu un maxim de cazuri înregistrate în anul 2015, respectiv 16 bolnavi (12,59%), cât și a numărului rezecțiilor de tip R0, comparativ cu tipul non R0 al rezecțiilor: începând cu anul 2012 și până în anul 2015 am identificat un număr de 13 (12,03%), 14 (12,96%), 12 (11,11%), respectiv 16 (14,81%) rezecții R0, față de 1 (5,26%), 1 (5,26%), 2 (10,52%), respectiv 0 rezecții non R0.
3. Am constatat 108 pacienți (85,04%), la care s-a obținut rezecție R0 și 19 bolnavi (14,96%), care au prezentat rezecții non R0. Cele 19 cazuri cu invazie tumorală a marginilor de rezecție au fost reprezentate de 17 rezecții tip R1 (89,47%) și 2 rezecții tip R2 (10,53%).
4. Incidență maximă a cancerului rectal în decada a șaptea, 37 de pacienți (29,13%) și a șasea, 36 de bolnavi (28,35%). Media de vârstă a lotului cercetat a fost de 65,14

- ani. Cele mai puține cazuri au aparținut grupei de vârstă peste 80 de ani, respectiv 13 pacienți (10,24%).
5. Analiza compoziției lotului cercetat în funcție de gen a arătat o predominanță a pacienților bărbați, respectiv 76 de cazuri (59,84%), comparativ cu numărul de 51 persoane de genul feminin (40,15%). Din totalul de 108 bolnavi cu rezecții tip R0, 62 au fost bărbați (57,4%) și 46 au fost femei (42,6%). Rezecții non R0 au fost identificate la 14 bărbați (73,68%), respectiv la 5 femei (26,31%). De asemenea am constatat o corelație cu semnificație statistică medie, cu $AUC=0,612$, între genul masculin și tipul non R0 al rezecției.
 6. Am identificat de asemenea o corelație cu semnificație statistică, respectiv $AUC=0,683$, între valoarea mare a IMC și obținerea unei rezecții non R0.
 7. Am constatat un număr majoritar de 87 de pacienți (68,50%) cu neoplasm rectal subperitoneal și un număr de 40 de bolnavi (31,50%) cu formațiuni tumorale intraperitoneale. Tipul non R0 al rezecției a fost corelat în special cu localizarea inferioară, respectiv infraperitoneală a tumorilor rectale, 16 cazuri (reprezentând 84,21% din numărul total de rezecții non R0), comparativ cu numărul de doar 3 cazuri (15,78%) al rezecțiilor non R0 ale localizărilor tumorale superioare.
 8. Evaluarea dimensiunilor formațiunilor tumorale diagnosticate la pacienții incluși în cercetare a evidențiat o dimensiune medie corespunzând valorii de 3.9 cm. Am constatat o corelație cu valoare statistică semnificativă între dimensiunea mare a neoplasmului și tipul non R0 al rezecției obținute ($AUC=0,834$). Valoarea $AUC=0,801$ demonstrează corelația semnificativă statistic dimensiune mare – urgență.
 9. Valoarea ariei de sub curba ROC de 0,753 evidențiază legătura de tip determinant între tipul rezecției obținute și gradul invaziei tumorale locale, respectiv stadiul T.
 10. Graficul curbei ROC pune în evidență o puternică corelație statistică între efectuarea tratamentului neoadjuvant și obținerea marginilor de rezecție R0 ($AUC=0,944$).
 11. Între anii 2007-2009 am identificat preponderent rezecții abdominoperineale, în intervalul 2010-2012 am observat o distribuție relativ uniformă a celor două tipuri de rezecții, pentru ca în perioada 2012-2015 să domine numeric rezecțiile anterioare cu anastomoză. Din anul 2012 am constatat o rată de reușită R0 a rezecțiilor de 98,07%.
 12. La cei 64 de pacienți care au beneficiat de procedee chirurgicale rezecționale restaurative s-a practicat refacerea continuității digestive prin anastomoză efectuată manul în 42 de cazuri (65,62%) sau anastomoză realizată mecanic în 22 de cazuri (34,38%).

13. În cadrul lotului de studiu rezultatele histopatologice analizate au pus în evidență corelația semnificativă statistic dintre evaluare stadială preterapeutică imagistică (CT sau IRM) și diagnosticul stadial anatomopatologic, corespondență evidențiată prin calcularea indicelui Pearson cu valori $r=0.929$ în cazul CT, respectiv $r=0,969$ în cazul IRM.
14. Numărul total al zilelor de spitalizare pentru pacienții eșantionului studiat a fost de 2515 de zile, cu valori cuprinse în intervalul 8 – 42 de zile, media fiind reprezentată de 19,8 zile. Corespunzător vârstei avansate crește perioada internării, corelație obiectivată prin calcularea indicelui Pearson $r=0,525$.
15. Analiza evoluției postoperatorii a bolnavilor introduși în cercetare a obiectivat o corelație cu valoare statistică importantă, între amputația abdominoperineală și numărul crescut al zilelor de spitalizare, prin realizarea curbei ROC, a cărei valoare AUC a fost de 0,793.
16. Mortalitatea înregistrată în lotul analizat a fost de 3,93%, respectiv 5 pacienți decedați pe parcursul internării.

Bibliografie

- [1] T. Wedel, "Anatomy of the rectum, anal canal and pelvic floor," in *Manual of Total Mesorectal Excision*. Boca Raton, USA: CRC Press, 2013, pp. 31-51.
- [2] N.R. Borely, "Anal canal," in *Gray's Anatomy. 39th ed.* London: Elsevier Churchill Livingstone, 2008, p. 1208.
- [3] Victor Papilian, *Anatomia Omului*. București: Editura Didactică Și Pedagogică, 1979.
- [4] B. Topor, R. Acland, and V. et al Kolodko, "Mesorectal lymph nodes: their location and distribution within the mesorectum. ," *Dis Colon Rectum* , pp. 779-785, 2003.
- [5] M. Chadwick, "Anatomy and Physiology of the Rectum and Anus," in *Modern Management of Cancer of The Rectum second edition*. London : Springer, 2015, pp. 21-34.
- [6] I.P. Bissett, K.Y. Chau, and G.L. Hill, "Extrafascial Excision of the Rectum: Surgical Anatomy of the Fascia Propria," *Disease of the Colon & Rectum*, no. 43, pp. 903-910, 2000.
- [7] L.A Torre, F. Bray, and R.L. et al Siegel, "Global Cancer Statistics 2012," *CA CANCER J CLIN*, vol. 65, pp. 87-108, 2015.
- [8] J. Ferlay, I. Soerjomataram, and M. et al Ervik. (2013, Oct.) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Online]. www.iarc.fr.
- [9] T. Norat, S. Bingham, and P. et al Ferrari, "Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. ," *J Natl Cancer Inst.*, vol. 97, pp. 906-916, 2005.
- [10] D. Aune, D.S. Chan, and R. et al. Lau, "Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies.," *BMJ*, vol. 343, p. d6617, 2011.
- [11] LAG et al Ries, "SEER cancer statistics review, 1975-2005 ," Bethesda, MD , 2008.
- [12] N. Howlader, A.M. Noone, and M. et al. Krapcho, "SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010," Bethesda, MD , 2013.
- [13] H.T., de la Chapelle, A. Lynch, "Hereditary colorectal cancer," *N Engl J Med.*, pp. 919-932, 2003.
- [14] L.E. Johns and R.S. Houlston, "A systematic review and meta-analysis of familial

- colorectal cancer risk," *Am J Gastroenterol.*, pp. 2992-3003, 2001.
- [15] L. Gheorghe and C. Gheorghe, *Vademecum în gastroenterologie*. Bucuresti: Nemira, 2002.
- [16] R.S. Grinnell, "Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. ," *Ann Surg.*, pp. 272-280, 1966.
- [17] S.R. Hamilton, B. Vogelstein, and S. et al Kudo, "Carcinoma of the colon and rectum ," in *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumors of the digestive system*. Lyon, France IARC Press; : IARC Press , 2000, pp. 103-119.
- [18] R.W. Beart, G.D. Jr. Steele, and H.R. et al Menck, "Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum: a national survey of the commission on cancer ," *J Am Coll Surg* , vol. 181, pp. 225-236, 1995.
- [19] C. Dragomir, V. Scripcariu, and E. Dajbog, "Cancerul de rect," in *Tratat de chirurgie vol. IX, partea a II-a - Chirurgie generala*. Bucuresti: Editura Academiei Romane, 2009, vol. IX, pp. 269-282.
- [20] S. Nivatvongs and P.H. Gordon, "Surgical Anatomy," in *Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. 3rd ed*. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, pp. 648-651.
- [21] S.V. Wolberink, R.G. Beets-Tan, I.D. Nagtegaal, and T. Wiggers, "Preoperative assessment of the circumferential margin in rectal cancer is more informative in treatment planning than the T stage," *Tech Coloproctol*, no. 10, pp. 171-176, 2006.
- [22] study group MERCURY, "Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study," *BMJ*, no. 333, p. 779, 2006.
- [23] M.C. Niekel, S. Bipat, and J. Stoker, "Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. ," *Radiology.* , vol. 257, pp. 674-684, Dec 2010.
- [24] R. Farouk, H. Nelson, and E. Radice, "Accuracy of Computed Tomography in Determining Resectability for Locally Advanced Primary or Recurrent Colorectal Cancers ," *Am J Surg*, vol. 175, pp. 283-287, 1998.
- [25] A.G. Heriot, P.P. Tekkis, and A. et al Darzi, "Surgery for local recurrence of rectal cancer," *Colorectal Dis.*, pp. 733-747, 2006.

- [26] T. Latkauskas, H. Pauzas, and I. et al Gineikiene, "Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery.," *Colorectal Dis.*, pp. 294-298, 2012.
- [27] R. Glynne-Jones and M. Harrison, "Preoperative radiotherapy and chemoradiotherapy for rectal cancer," in *Manual of Total Mesorectal Excision*. Boca Raton : CRC Press, 2013, pp. 87-102.
- [28] C. Fernandez-Martos, C. Pericay, and J. et al. Aparicio, "Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. ," *J Clin Oncol* , pp. 859-865, 2010.
- [29] R. Fietkau, M. Barten, and G. et al. Klautke, "Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer.," *Dis Colon Rectum*, pp. 1284-1292, 2006.
- [30] A. Jakobsen, J.P. Mortensen, and C. et al Bisgaard, "Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, pp. 461-465, 2006.
- [31] L. Kosinski, A. Habr-Gama, and K. et al Ludwig, "Shifting Concepts in Rectal Cancer ManagementA Review of Contemporary Primary Rectal Cancer Treatment Strategies," *CA Cancer J Clin.*, pp. 173-202, 2012.
- [32] R.J. Heald, B.J. Moran, and R.D. et al Ryall, "Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997.," *Arch Surg.*, pp. 894-899, 1998.
- [33] D.M. Ota, L. Jacobs, and B. Kuvshinoff, "Rectal cancer: the sphincter-sparing approach.," *Surgical Clinics of North America.*, pp. 983-993, 2002.
- [34] R.J. Heald and I. Daniels, "Rectal cancer management: Europe is ahead.," in *Rectal Cancer Treatment*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2005, pp. 75-81.
- [35] T. Steffen, I. Tarantino, and F.H. Hetzer, "Safety and morbidity after ultra-low coloanal anastomoses: J-pouch vs end-to-end reconstruction. ," *Int J Colorectal Dis.* , pp. 277-281, 2008.
- [36] P. Matthiessen, O. Hallböök, and M. et al Andersson, "Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum.," *Colorectal Dis.*, pp. 462-469, 2004.

- [37] C. Freschi, V. Ferrari, and F. et al Melfi, "Technical review of the da Vinci surgical telemanipulator.," *Int J Med Robot.*, pp. 396-406, 2013.
- [38] L. Feo, M. Polcino, and J. Garcia-Aquilar, "Surgical approach to locally recurrent disease," in *Modern Managemnt of Cancer of the Rectum second edition*. London: Springer, 2015, pp. 271-286.
- [39] P.S. Yoo, R.I. Lopez-Soler, and W.E. et al Longo, "Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. ," *Clin Colorectal Cancer*, pp. 202-207, 2006.
- [40] M. Hayashi, Y. Inoue, and K. et al. Komeda, "Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. ," *BMC Surg* , pp. 10:27, 2010.
- [41] A. Andres, P.E. Majno, and P. et al. Morel, "Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases: reasons and implications for management on the basis of a severity score.," *Ann Surg Oncol.*, pp. 134-143, 2008.
- [42] S.C. Mayo, C. Pulitano, and H. et al Marques, "Surgical Management of Patients with Synchronous Colorectal Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis ," *J Am Coll Surg* , pp. 707-718, 2013.
- [43] D.K. Rex, C.J. Kahi, and B. et al Levin, "Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer.," *Gastroenterology.*, pp. 1865-1871, 2006.
- [44] S.R. Steele, G.J. Chang, and S. et al Hendren, "Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer.," *Dis Colon Rectum.* , pp. 713-725, 2015.
- [45] K. Patel, N. Hadar, and J. et al. Lee, "he lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review.," *J Nucl Med*, pp. 1518-1527, 2013.