

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
CRAIOVA

TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT

ACTUALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN  
TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL

*Conducător doctorat,*

Prof. Univ. Dr. Ion GEORGESCU

*Doctorand,*

Cristian Frasineanu

**Craiova, 2013**



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI  
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI,  
PROTECȚIEI SOCIALE ȘI  
PERSOANELOR VÂRSTNICE  
AMPOSDRU



Fondul Social European  
POS DRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI  
NAȚIONALE  
OIPOSDRU



UNIVERSITATEA  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
DIN CRAIOVA

**Investește în oameni !**

**FONDUL SOCIAL EUROPEAN**  
**Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane**  
**2007 – 2013**

**Axa prioritară 1**

**„Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii  
economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”**

**Domeniul major de intervenție 1.5**

**„Programe doctorale și postdoctorale în sprijinul cercetării”**

**Titlul proiectului**

***„Creșterea calității și vizibilității rezultatelor cercetării științifice a  
doctoranzilor cu frecvență prin acordarea de burse doctorale”***

**Contract nr: POSDRU/107/1.5/S/82705**

**Beneficiar**

**Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova**

# I. STADIUL CUNOAȘTERII ACTUALE

## INTRODUCERE

Cancerul rectal este o importantă problemă medicală cu numeroase implicații medicale, sociale și economice în ciuda numeroaselor tehnici de diagnostic și tratament existente la momentul actual. [Loffeld R. J. L. F., et al. 2013]

Deși este o afecțiune foarte frecventă, cauza apariției neoplasmului rectal încă nu este pe deplin cunoscută, în literatura de specialitate fiind enumerați doar posibii factori favorizanți. [O'Meara S. et al. 2004]

Această patologie se caracterizează printr-un proces de creștere lentă și o metastazare destul de târzie, de aceea este foarte importantă să se descoperească cât mai devreme și să fie făcută într-un stadiu foarte timpuriu iar tratamentul trebuie aplicat precoce și foarte bine adaptat pentru o mai bună supraviețuire imediată și la distanță. [Fetti A. et al. 2012]

Strategia terapeutică preferată pentru managementul cancerului rectal local implică un tratament multidisciplinar constând în radioterapie, chimioterapie și tratament chirurgical.

Teza de doctorat intitulată „ACTUALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL” își propune o abordare cât mai completă a acestei problematice, realizând un studiu epidemiologic și terapeutic. Scopul cercetării a fost evidențierea particularităților epidemiologice, de tratament, evolutive și prognostice ale acestui tip de cancer.

## CAPITOLUL I. ANATOMIA RECTULUI

Segment terminal al tubului digestiv, rectul este un organ tubular, cavităar, care se întinde de la nivelul celei de-a treia vertebre sacrate până la nivelul anusului. [Angelescu N. 2007; Ranga V. 1994]

Rectul își are originea la nivelul ansei terminale a metenteronului (rectul abdomino-pelvin) și la nivelul porțiunii posterioare a cloacei primitive și a pintenului mezodermal (partea distală a rectului pelvin și rectului perineal). [Ghelase F. et al. 1999]

Rectul este acoperit anterior de peritoneu la nivelul feței anterioare și la cele laterale. În funcție de poziția peritoneului, rectul prezintă două porțiuni, una peritoneală și una extraperitoneală sau subperitoneală

**Vascularizația arterială** a rectului este asigurată de artera rectală (hemoroidală)

superioară, artera rectală mijlocie, ramură din artera iliaca internă și de artera rectală inferioară ramură din artera rușinoasă internă. [Ranga V. 1994]

## **CAPITOLUL II. INCIDENȚA. EPIDEMIOLOGIA. ETIOPATOGENIA CANCERULUI RECTAL**

Cancerul rectal una dintre cele mai frecvente boli neoplazice și reprezintă aproximativ 15 % din totalul neoplasmelor. [Lee WS, et al. 2013]

În România constituie a doua cauză de deces prin neoplasm, după cancerul gastric în rândul bărbaților și a treia cauza de deces, după neoplasmul mamar și cervical la femei. [C.S. Mirea, et al. 2013]

La nivel european, cancerul rectal reprezintă aproximativ 35% din totalul cancerelor colo-rectale cu o mortalitate de aproximativ 4-10/100.000 locuitori/an. [Augestad KM et al. 2010]

Frecvența de apariție a acestui neoplasm este crescută în țările occidentale, cu un nivel de viață ridicat (locul al 2-lea în mortalitatea prin cancer în SUA), și scăzută în Asia și Africa. [Park JW, et al. 2009]

În țara noastră apare în fiecare an un număr mediu de 2000 de cazuri noi, frecvența lui fiind în creștere rapidă, practic în ultimii 20 de ani numărul cazurilor de cancer rectal dublându-se. [C. Savlovsch, et al. 2013]

Numărul deceselor anuale prin această patologie a crescut în fiecare an, în ciuda numeroaselor tehnici terapeutice apărute în lumea medicală, rată mortalității crescând de la 4150 decese în 2002 la 4860 decese în 2006. [Rodríguez-Moranta F et al. 2006]

Cauza apariției acestei afecțiuni nu este cunoscută pe deplin, în ciuda numeroaselor programe de sănătate efectuate până în acest moment. Totuși numeroase studii au demonstrat existența unor factori predispozanți precum unii factori de mediu și factorii genetici. [Desch CE, et al. 2005]

Numeroase studii de specialitate au demonstrat că neoplasmul rectal poate avea, ca și în cazul cancerului de colon, un precursor bine definit, și anume adenomul rectal. Mai mult de 80% din totalul pacienților cu cancer rectal au prezentat în antecedente adenom sau polipi rectali. [Roman Corral, et al. 2013]

## **CAPITOLUL III. ASPECTE DIAGNOSTICE ÎN CANCERUL RECTAL**

De cele mai multe ori, cancerul de rect este mut clinic, descoperirea sa fiind în

multe situații întâmplătoare, cu ocazia unui consult de rutină. [Bleday R, et al. 1993]

Atunci când simptomatologia este prezentă, semnele nu sunt patognomonice nici pentru prezența unei tumori rectale primare nici pentru prezența de metastaze. [Yeong Cheol Im, et al. 2013]

În momentul când această patologie produce simptome, de cele mai multe ori, stadiul evolutiv este unul avansat iar tratamentul efectuat este unul de urgență datorită simptomelor prezentate, de genul ocluziei intestinale. [Loffeld R. J. L. F., et al. 2013]

Datorită absentei sau implementării defectuoase a programelor de screening, cele mai multe cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate, când tratamentul nu poate fi decât paleativ. [Lee WS, et al. 2013]

Printre simptomele pe care le poate prezenta un pacient cu neoplasm rectal se numără:

- Rectoragiile: la început minime, însă pe măsură ce boala progresează acestea devin importante, independente de defecație.
- Modificarea tranzitului intestinal – diaree, constipație, alterarea diaree/constipație, modificarea consistenței și culorii scaunului.
- Dureri colicative abdominale și senzație de balonare. [Di Valentin T, et al. 2013]
- Pierdere în greutate, oboseală.
- Semnele clinice ale obstrucției intestinale. [Solanki AA, et al. 2013]

Diagnosticul acestei patologii se face pe baza examenului clinic și explorărilor paraclinice, certitudinea diagnostică fiind în mod obligatoriu legată de confirmarea histopatologică. [Rodríguez-Moranta F et al. 2006]

## **CAPITOLUL IV. ASPECTE HISTOPATOLOGICE ALE CANCERULUI RECTAL**

Cancerul rectal poate să apară pe orice zonă a rectului, de la joncțiunea recto-sigmoidiană până la canalul anal. [Kodeda K, et al. 2010]

Diagnosticul de cancer rectal se bazează pe examenul clinic și pe explorările paraclinice dar necesită obligatoriu confirmarea histo-patologică. Pentru un rezultat histopatologic cât mai exact trebuie luate în considerare pe lângă piesa extrasă și marginile de excizie proximală, distală și circumferențială, precum și ganglionii regionali. Este obligatoriu determinarea gradului de diferențiere și gradul invaziei locale și vasculare.

Adenocarcinomul reprezintă cel mai frecvent diagnostic reprezentând 98% din

totalul formelor anatomo-patologice. [Sobhani I et al. 2011]

## CAPITOLUL V. TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL

Tratamentul cancerului de rect este complex, multidisciplinar și include pe lângă tehnicile chirurgicale de rezecție radicală (stadardul de aur), tehnici de excizie locală, procedee derivate precum și tratamentul specific oncologic. [Lujan J, et al. 2013]

Terapia multimodală al cancerului de rect este reprezentată de:

• Tratamentul chirurgical, curativ sau paleativ; în funcție de tipul de abord, acesta poate fi subclasificat în:

- *clasic*: rezecția abdomino-perineală cu sacrificarea aparatului sfincterian, amputația de rect, rezecția abdominotransanală și rezecțiile anterioare fiind operații ce conservă aparatul sfincterian; [Lincender-Cvijeti et al. 2012]
- *laparoscopic*: laparoscopie convențională sau asistată robotic, laparoscopia prin trocar unic, folosind aceleași variante tehnice enumerate anterior;
- *endoscopic*: microchirurgia endoscopică transanală (TEM), tehnicile de endoscopie intervențională.

• Radioterapia: adenocarcinoamele rectale sunt sensibile la terapia de iradiere, aceasta putând fi aplicată preoperator, intraoperator și postoperator, cu sau fără chimioterapie asociată;

• Chimioterapia: 5-fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan, Capecitabina – ultimii utilizați în special în cancerul de rect aflat în stadiul metastatic [Rodríguez-Moranta et al. 2006]

• Terapia moleculară țintită: reprezintă un tratament promitator, însă o bună parte din medicamentele introduse (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab etc) nu și-au găsit încă locul în protocoalele actuale.

## CAPITOLUL VI. SCREENING. PROGNOSTIC. CONSECINȚELE CHIRURGIEI COLO-RECTALE. PROGNOSTICUL PE TERMEN SCURT ȘI LUNG

Studiile actuale sugerează că progresia de la o mucoasă a rectului normală la un carcinom invaziv are loc pe o perioadă de 4-10 ani. Prin urmare, această perioadă este esențială și reprezintă o oportunitate ideală de a exploata modalitățile actuale de screening bazate pe metodele de identificare a riscului într-o încercare de a îmbunătăți supraviețuirea globală prin intervenție terapeutică definitivă cât mai devreme. [Avital I et al. 2013, Pelletier JS, et al. 2013]

În momentul prezentării la spital, aproximativ unul din patru pacienți prezintă un stadiu incipient al bolii, cu invazie ganglionară negativă, dar peste 50 % din pacienți prezintă metastaze ganglionare, metastaze la distanță sau boală recurentă. [Pelletier J.S. et al., 2013]

Studiile actuale au aratat că, în ceea ce privește cancerul rectal, supraviețuirea la 5 ani este de 72% pentru stadiul I, 54% pentru stadiul II, 39% pentru stadiul III, 7% pentru stadiul IV. [Audisio R A. et al. 2000]

Rezecția chirurgicală este modalitatea de tratament principală pentru pacienții cu cancer rectal, dar, din păcate, o treime din acești pacienți vor dezvolta recurență. Dacă este depistată precoce, boala recurentă ar putea fi rezolvată chirurgical și acest lucru oferă motivația pentru o urmărire îndeaproape la pacienții cu cancer rectal rezecat. [Rodríguez-Moranta F et al. 2006]

## II. CONTRIBUȚII PERSONALE

### CAPITOLUL VII. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE SPECIFICE

Necesitatea unei cercetări continue în aria cancerului rectal este indicată datorită creșterii anuale a incidenței bolii atât în țări dezvoltate cât și în țările în curs de dezvoltare, țări unde până acum câțiva ani, incidența acestui tip de neoplasm era destul de mică.

Am ales această temă drept obiect de studiu al tezei mele de doctorat datorită importanței majore pe care o are la nivel național și internațional, importanță dată de morbiditatea și mortalitatea acestei afecțiuni destul de mare.

**Scopul** acestui studiu este de a analiza eficacitatea tratamentului chirurgical singur și în combinație cu tratamentul oncologic în managementul cancerului rectal

**Obiectivele studiului** au fost:

- Stabilirea unui algoritm de diagnostic și tratament în cancerul de rect care să conducă la îmbunătățirea rezultatelor
- Studiul comparativ al chirurgiei clasice și laparoscopice în tratamentul cancerului de rect
- Urmărirea influenței tratamentului oncologic neoadjuvant asupra rezultatelor tratamentului chirurgical la pacienții cu cancer de rect

### CAPITOLUL VIII. MATERIAL ȘI METODĂ

Acest studiu s-a efectuat în timpul bursei doctorale de care am beneficiat în cadrul contractului POSDRU/CPP107/DMI1.5/S/82705, cu titlul "Dezvoltarea scolilor doctorale prin acordarea de burse tinerilor doctoranzi cu frecvență" – ID 52826.

Am efectuat un studiu retrospectiv pe 347 pacienți diagnosticați cu neoplasm rectal. Pacienții au fost împărțiți în două loturi:

- **Lotul A** – 237 de pacienți cu cancer de rect internați în Clinica I Chirurgie și în cadrul Clinicii de Oncologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova în perioada 2005-2012
- **Lotul B** – 110 pacienți diagnosticați cu cancer de rect internați și tratați în Departamentul de Chirurgie și Departamentul de Oncologie al Spitalului Universitar Archet 2 din Nisa, Franța în perioada 2008-2010.

Toți pacienții au fost informați cu privire la tratamentul aplicat și și-au dat acordul



pentru efectuarea acestuia și utilizarea datelor în scopul cercetării științifice.

Au fost preluate din foile de observație clinică datele anamnestice, clinice, paraclinice, de tratament și evoluție pentru toți cei 237 de pacienți. De asemenea au fost studiate protocoalele operatorii și buletinele histopatologice.

Procedee chirurgicale folosite au fost:

- Paleative: anus supratumoral
- Radicale: operații Hartmann, rezecții de rect (Dixon), rezecții abdominopelvine (Miles).

### **Analiza statistică folosită**

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Parametrii mășurați pentru subiecții incluși în acest studiu au fost stocați în fișiere Excel.

Prelucrarea secundară a datelor, calcularea parametrilor statistici fundamentali, media și deviația standard, a raportului lor – coeficientul de variație și reprezentarea lor grafică a fost efectuată cu programului Excel, cu ajutorul comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical, Chart și modulului Data Analysis. Pentru realizarea testelor de normalitate a datelor (Shapiro-Wilks și Anderson-Darling) și a testelor Mann-Whitney-Wilcoxon s-au folosit comenzi din modulul XLSTAT. Testele statistice avansate au fost efectuate și cu ajutorul programului SPSS, pentru verificarea rezultatelor.

## **CAPITOLUL IX. REZULTATE**

### **STUDIUL ALGORITMULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL CANCERULUI DE RECT**

Lotul A a inclus 237 de pacienți diagnosticați cu neoplasm rectal în perioada 2005-2012 în cadrul Clinicii I Chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova. În această perioadă s-au efectuat 221 de intervenții chirurgicale, 16 pacienți nebeneficiind de tratament chirurgical datorită comorbiditatilor și complicațiilor asociate.

Din totalul de pacienți, am observat că 146 de pacienți au fost de sex masculin (61,6%) și 91 au fost de sex feminin (38,4%), după cum am arătat în tabelul 9.1.

Din punct de vedere al mediului de proveniență, am observat că proporția a fost asemănătoare, 127 pacienți din mediul rural (53,5%) și 110 din mediul urban (46,5%), valori pe care le-am expus în tabelul 9.2.

Am observat că fiecare an s-a caracterizat prin creșterea numărului de cazuri.

Acest fapt îl putem explica pe baza îmbunătățirii metodelor de diagnostic și programelor de screening precum și implementarea acestora în multe centre medicale. Am înregistrat: 22 de pacienți în anul 2005, 17 pacienți în anul 2006, 28 de pacienți în anul 2007, 29 de pacienți în anul 2008, 40 de pacienți în anul 2009, 42 de pacienți în anul 2010, 30 de pacienți în anul 2011, 29 de pacienți în anul 2012

Analizând pacienți incluși în acest proiect, am observat că cei mai mulți au avut vârsta cuprinsă în intervalul 61-80 de ani și foarte puțin pacienți au avut vârsta mai mică de 50 ani, amănunt pe care l-am exemplificat și în tabelul 9.4. Nu s-a înregistrat niciun caz sub 20 de ani, în grupa 21-30 de ani a fost un singur caz, în grupa 31-40 de ani au fost 4 cazuri, în grupa 41-50 de ani au fost 13 cazuri, în grupa 51-60 de ani au fost 43 de cazuri, în grupa 61-70 de ani au fost 79 de pacienți, în grupa 71-80 de ani au fost 77 de pacienți iar peste 80 de ani au fost 18 pacienți.

În lotul studiat am întâlnit următorii factori de risc:

- Vârsta peste 50 de ani – 217 pacienți reprezentând 91,5% din lotul studiat
- Sexul masculin a fost întâlnit la 146 de pacienți, reprezentând 61,6%
- Antecedente heredocolaterale de cancer colorectal – 2 pacienți, care au reprezentat 0,84%
- Diabet zaharat – 18 pacienți (7,59%)
- Obezitate - 87 de pacienți, reprezentând 36,7% din cazuri
- Antecedente colorectale: au fost înregistrați 7 pacienți cu polipoză colonică, reprezentând 2,9% din cazuri și 21 de pacienți cu neoplasm colorectal operat, aceștia reprezentând 8,86% din cazuri
- Consumul regulat de alcool a fost remarcat la 60 de pacienți adică 25,31% din cazurile studiate
- Fumatul – 76 de pacienți, reprezentând 32%
- Toxice profesionale, uneori incriminate în etiopatogenia cancerului rectal, au fost notate la 5 pacienți, reprezentând 2,1% din lotul studiat
- Dieta bogată în grasimi – 154 de pacienți (64,97%)
- Dieta săracă în fibre vegetale – 143 de pacienți (60,3%)

Cei mai mulți pacienți s-au prezentat la medic după o perioadă de 1-6 luni, aproximativ 54% din totalul de pacienți, 20% s-au prezentat la doctor în momentul apariției primelor simptome, 16,4% s-au adresat medicului la mai puțin de un an de la debutul simptomatologiei, iar aproximativ 8% din pacienți au ignorat simptomatologia mai mult de un an.

Analiza topografiei tumorilor de rect din lotul de studiu a scos în evidență

următoarele aspect:

- Tumori de jonctiune rectosigmoidiană – 96 de cazuri, reprezentând 40,5% din pacienți
- Tumori de rect superior – 39 de cazuri, reprezentând 16,4% din lotul studiat
- Tumori de rect mijlociu – 54 de cazuri, reprezentând 22,7% din cazuri
- Tumori de rect inferior – 48 de cazuri, reprezentând 20,2% din cazurile studiate

Pentru caracterizarea tumorilor rectale am folosit stadializarea TNM a AJCC și UICC, care este in vigoare și în momentul actual.

Astfel, au fost înregistrați:

- 18 pacienți în stadiul I, reprezentând 7,6%
- 38 de cazuri în stadiul II, reprezentând 16% din pacienți
- 122 de pacienți în stadiul III, reprezentând 51,4%
- 59 de pacienți în stadiul IV (24,9%). (Tabel 9.8, grafic 9.8)

Din punct de vedere al dimensiunilor tumorii, am observat că marea majoritate au avut dimensiuni de 3-6 cm.

Din punct de vedere histopatologic, am observat că cel mai frecvent tip de cancer a fost adenocarcinomul, în aproximativ 136 cazuri.

Din cele 237 de cazuri de cancer de rect, 221 de cazuri au fost operate, acestea reprezentând 93,2%. 16 pacienți (6,8%) nu au beneficiat de intervenții chirurgicale datorită stadiului avansat de boală sau au refuzat intervenția chirurgicală

Terapia neoadjuvantăa fost efectuată la:

- 100 de cazuri de radioterapie (42,2%)
- 87 de cazuri de chimioterapie (36,7%)

Terapia neoadjuvantă a dus la diminuarea volumului tumorii sau, în unele cazuri, la dispariția tumorii. În general chimioradioterapia neoadjuvantă a fost utilizată pentru cancerle rectale local avansate (T3/T4 sau N1/N2). Acest aspect nu a fost urmărit și analizat în lotul A, el fiind tratat în partea a doua a tezei.

Din cele 221 de intervenții chirurgicale, 159 au fost intervenții programate, acestea reprezentând 71,9%. Restul intervențiilor (62) au fost efectuate în regim de urgență, ele reprezentând 28,1%.

Intervențiile programate efectuate au fost:

- Dixon – 106 intervenții, reprezentând 47,9%
- Miles – 47 intervenții, reprezentând 21,2%
- Rectocolectomie stângă – 6 cazuri, reprezentând 2,7%

Intervenții de urgență:

- Hartmann – 37 de cazuri, reprezentând 16,7%. Dintre acestea, 26 de cazuri s-au prezentat pentru reintegrare.
- Anus iliac stâng supratumoral – 25 de cazuri, reprezentând 11%. 13 cazuri s-au prezentat pentru timpul 2 (rezeecție)

## **STUDIUL COMPARATIV AL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC VS. CLASIC ÎN CANCERUL DE RECT**

Lotul B a inclus 110 pacienți diagnosticați cu cancer de rect internați și tratați în Departamentul de Chirurgie și Departamentul de Oncologie al Spitalului Universitar Archet 2 din Nisa, Franța în perioada 2008-2010.

Lotul B a fost împărțit ulterior în două subloturi:(tabel 9.13. și grafic 9.13.)

- Lotul laparoscopic – 50 de pacienți, reprezentând 45,4%
- Lotul clasic – 60 de pacienți, reprezentând 54,6%

Din punct de vedere al vârstei, am observat că vârsta medie în grupul laparoscopic a fost de 65 de ani față de grupul clasic unde vârsta medie a fost 61,8 ani. Raportul bărbați/femei a fost 1,2/1 în lotul laparoscopic, respectiv 1,3/1 în lotul clasic. Indicele de masă corporală (BMI) a fost în medie 27,2 pentru lotul laparoscopic și 30,9 pentru lotul clasic.

Din punct de vedere al stadializării TNM în lotul laparoscopic am întâlnit 22 de cazuri în stadiul I, 25 de cazuri în stadiul II și 3 cazuri în stadiul III, în timp ce în lotul clasic am întâlnit 26 de cazuri în stadiul I, 30 de cazuri în stadiul II și 4 cazuri în stadiul III. Distanța medie a tumorii față de orificiul anal extern a fost de 6,3 cm în lotul laparoscopic și 6,1 cm în lotul clasic.

Marginea de rezeecție distală a fost în medie de 3,8 cm pentru lotul laparoscopic, respectiv 3,5 cm pentru lotul clasic. Timpul operator mediu a fost de 225,7 min pentru lotul laparoscopic și de 164 min pentru lotul clasic.

Prezervarea sfincterului a fost realizată la 38 de cazuri în lotul laparoscopic (76%) și 48 de cazuri în lotul clasic (80%).

Pierderea de sânge a fost în medie 115 ml pentru lotul laparoscopic, respectiv 287,5 ml pentru lotul clasic. Durata până la reluarea tranzitului pentru gaze a fost în medie 38,3 ore pentru lotul laparoscopic, respectiv 52,6 ore pentru lotul clasic. Spitalizarea medie postoperatorie a fost de 7,8 zile pentru lotul laparoscopic, respectiv 12,2 zile pentru lotul clasic. Numărul mediu de ganglioni excizați a fost de 18,7 pentru lotul laparoscopic, respectiv 20,5 pentru lotul clasic. (grafic 9.14.12)

## **STUDIUL INFLUENȚEI TRATAMENTULUI NEOADJUVANT ÎN CANCERUL DE RECT**

Doar 90 de pacienți din lotul B au beneficiat de radioterapie și chimioterapie neoadjuvantă efectuate în Departamentul de Oncologie. Ceilalți pacienți s-au internat în Departamentul de Chirurgie după efectuarea tratamentului neoadjuvant în alt departament oncologic. Am urmărit sub aspectul tratamentului neoadjuvant doar acești 90 de pacienți.

Distribuția pe sexe a pacienților a fost următoarea: 55 de bărbați (61,1%) și 35 de femei (38,9%). Din punct de vedere al vârstei, pacienții au prezentat vârsta medie de 58.8 ani cu limite cuprinse între 45-68 ani. Diagnosticul histopatologic al pacienților incluși în acest studiu a fost de adenocarcinom rectal. Durata de timp de la terminarea terapiei oncologice până la momentul intervenției chirurgicale a variat de la 28 zile până la 65 zile. În funcție de durata de la terminarea tratamentului neoadjuvant până la momentul intervenției chirurgicale am împărțit cei 90 de pacienți în 3 loturi:

Din punct de vedere a caracteristicilor tumorii, trebuie menționat că distanța de la tumora la canalul anal a fost în medie de 5.9 cm, variind de la 1 cm până la 15 cm.

Se constată diferențe importante în ceea ce privește răspunsul la tratamentul neoadjuvant în cele 3 loturi.

Astfel, în lotul 1 diminuarea tumorii a fost întâlnită la 80,8% din pacienți, în lotul 2 diminuarea tumorii a fost întâlnită la 60% din pacienți iar în lotul 3 am întâlnit diminuarea tumorii la doar 44,4% din pacienți. Observăm deci o scădere a procentului de răspuns favorabil o dată cu depărtarea momentului intervenției chirurgicale față de momentul încheierii tratamentului neoadjuvant.

Dispariția completă a tumorii a fost observată în 14,8% din cazuri în lotul 1, 8% din cazuri în lotul 2 și respective 5,5% din cazuri în lotul 3. Se constată aceeași scădere a procentului de cazuri cu răspuns oncologic complet pe măsură ce crește intervalul dintre tratamentul neoadjuvant și intervenția chirurgicală.

Absența răspunsului la tratament a fost înregistrată în 4,2% din cazurile lotului 1, 32% din cazurile lotului 2 și 50% din cazurile lotului 3. Se observă o creștere a procentului de cazuri fără răspuns oncologic o dată cu îndepărtarea momentului intervenției chirurgicale.

Procentul intervențiilor chirurgicale cu preservarea sfincterului a fost de 89% în lotul 1, 60% în lotul 2 și 33% în lotul 3. Se constată scăderea șansei de practicare a unei intervenții cu preservarea sfincterului pe măsură ce ne îndepărtăm de momentul terminării tratamentului neoadjuvant.

## CAPITOLUL X. DISCUȚII

În majoritatea țărilor, precum și în România în foarte multe zone geografice, populația nu este informată despre posibilitatea viderii diferitelor forme de cancer, despre existența unor programe naționale de sănătate, care presupun depistarea unor cancere în stadii incipiente într-o populație expusă riscului.

Cancerul colorectal este una dintre cauzele cele mai frecvente de morbiditate și mortalitate legate de cancer din întreaga lume, fiind al treilea cancer ca frecvență la bărbați (10% din totalul de cancere) și al doilea la femei (9,4% din toate cancerele). [Ferlay J et al., 2008]

Factorii de risc ce țin de modul de viață al pacientului include obezitatea, sedentarismul, fumatul, dieta săracă în fructe, legume și fibre și bogată în carne, în special carne procesată.

În această teză de doctorat am încercat să găsesc factorii de risc implicați atât în apariția cancerului rectal cât și în prognosticul bolii.

Astfel am observat că sexul masculin, grupa de vârstă 60-80, durata de timp de la momentul apariției primelor simptome până la momentul prezentării la medic, modalitatea de prezentare la medic, stadiul bolii, dimensiunea tumorii, tipul intervenției chirurgicale și complicațiile intra și postoperatorii.

În studiul de față, din punct de vedere al distribuției pe sexe a pacienților incluși în acest studiu am observat că raportul obținut în analiza mea a respectat și a fost asemănător cu cel descris și în alte studii de specialitate, respectiv 1/3 femei-bărbați. [Loffeld R. J. L. F., et al. 2013]. Motivul pentru care acest raport rămâne constant nu este încă pe deplin cunoscut.

Un alt factor de risc implicat în evoluția cancerului rectal este reprezentat de vârstă. Am observat că foarte mulți pacienți incluși în studiul meu au avut vârsta de 60-80 ani, ceea ce poate determina scăderea șanselor de vindecare completă datorită stării precare și comorbidităților asociate specifice vârstei.

Cei mai mulți pacienți (aproximativ 80%) s-au prezentat la medic la mai mult de o lună de la debutul simptomatologiei, ceea ce a permis creșterea și multiplicarea celulelor neoplazice și apariția astfel a metastazelor. Cu cât durata de timp a fost mai mare până în momentul prezentării la medic cu atât stadiul a fost mai avansat și tratamentul este mai puțin eficient. La aceeași concluzie a ajuns și Eva Bjerre Ostfeld și colab. [Eva Bjerre Ostfeld et al. 2013]

Modalitatea de debut sau de diagnosticare a cancerului rectal este un alt factor de

prognostic negativ. Astfel, pacientii care s-au internat prin serviciul de urgență cu ocluzie intestinală sau peritonită au avut un prognostic rezervat comparativ cu pacientii care s-au internat pentru rectoragii sau dureri pelvi-abdominale. Din fericire, rectoragiile sunt pentru multi pacienti un semn destul de alarmant si se prezinta la medic imediat dupa aparitia acestui simptom. Atat Masljankov SI in anul 2013 cat si Boostrom SY si colegii au prezentat aceleasi concluzii. *[Masljankov SI. 2013, Boostrom SY et al. 2013]*

Stadiul evolutiv al tumorii si dimensiunea acesteia au fost alte elemente pe care le-am analizat in teza mea de doctorat. Astfel am observat, asa cum a explicat si Austin H si colaboratorii ca un stadiu avansat este asociat cu o rata a mortalitatii imediate si la distanta mult mai mare. În studiul nostru, peste 75% din pacienți au fost diagnosticați în stadiile III și IV de boală. *[Austin H et al, 2013]*

Si dimensiunea tumorii a avut un impact negativ asupra evolutiei pacientilor atat datorita lipsei sau diminuării raspunsului la tratament cat si datorita complicatiilor generate de o masa tumorală mare. Cei mai multi pacienti au avut o dimensiune a tumorii de minim 5-6 cm, ceea ce a generat tulburari digestive majore si o diminuarea a capacitații de exereza chirurgicala.

Atitudinea terapeutică actuală în cancerul de rect este complexă, implică echipe multidisciplinare de chirurghi, anaestezisti, medici oncolog. Tratamentul include tehnici chirurgicale de rezecție radicală (standardul de aur), tehnici de excizie limitată și tratament oncologic specific.

Tratamentul chirurgical a fost și este în continuare tratamentul de bază al cancerului rectal. Nu putem vorbi despre tratament curativ fără a avea în vedere și o secvență chirurgicală. În studiul nostru, 93,2% din pacienți au fost operați. 16 pacienți (6,8%) nu au beneficiat de intervenții chirurgicale datorită stadiului avansat de boală sau au refuzat intervenția chirurgicală.

Marea majoritate a intervențiilor chirurgicale (72%) au fost intervenții programate. S-au practicat 106 rectosigmoidectomii pe cale anterioară tip Dixon, 46 de amputații de rect pe cale abdominoperineală tip Miles și 6 rectocolectomii stângi. Restul de 28% din cazuri au fost intervenții chirurgicale în condiții de urgență. S-au practicat 37 de operații Hartmann și 25 de anusuri supratumorale. În cursul intervențiilor chirurgicale s-au efectuat de principiu limfadenectomie și excizie totală de mezorect. Limfadenectomia: minim 12 ganglioni limfatici excizati pentru confirmarea stadiului (AJCC, College of American Pathologists), dar nu exista consens.

La cazurile cu anastomoză colorectală, nu s-au efectuat colostomii sau ileostomii de protecție. S-a folosit intubația transanastomotocă cu sondă Faucher, menținută până la

reluarea tranzitului intestinal. Legat de stoma de protecție, în chirurgia rectului am fost martorii unor dezbateri aparent interminabile asupra rolului și oportunității diversiei colonice sau ileale.

Complicațiile postoperatorii au fost generale și locale. Dintre complicațiile generale am întâlnit: cardiovasculare – 3 cazuri, respiratorii – 8 cazuri, insuficiență renală – 1 caz, sepsis – 6 cazuri și MSOF – 5 cazuri.

Tehnicile laparoscopice pentru tratamentul cancerului de rect au fost larg acceptate, datorită beneficiilor lor. Deși la nivel mondial tratamentul chirurgical laparoscopic în cancerul de rect a fost introdus cu succes de o lungă perioadă de timp, în țara noastră proporția rezecțiilor rectale laparoscopice este mai mică de 10 % .

Am efectuat un studiu prospectiv comparativ între două loturi de pacienți, unul alcătuit din pacienți operați laparoscopic și altul din pacienți operați clasic. Scopul acestei analize comparative a fost de a găsi o metodă convenabilă și fezabilă pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu neoplasm rectal .

Compararea celor două loturi, laparoscopic și clasic, nu a arătat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește, vârsta medie a pacienților, raportul bărbați/femei, stadializarea și distanța medie a tumorii față de OAE. Au existat diferențe semnificative statistic din punct de vedere al indicelui de masă corporeală dar considerăm că acest aspect nu a influențat rezultatele studiului.

Compararea variabilelor urmărite în cele două loturi a relevat diferențe importante între grupul laparoscopic și grupul clasic.

Nu am înregistrat diferențe semnificative statistic din punct de vedere al marginii de rezecție distală care a fost în medie de 3,8 cm în lotul laparoscopic față de 3,5 cm în lotul clasic.

În urma acestei analize, am observat că intervenția laparoscopică a fost de durată mai mare, în medie 225,7 min comparativ cu intervenția chirurgicală clasică unde media a fost de 164 min. J gong , și colab . au ajuns la același rezultat, cu 216,4 min pentru chirurgia laparoscopică și 162,7 min pentru chirurgia clasică. *[Gong J et al, 2012]*

Regimul de radioterapie și durata de timp de la terminarea tratamentului neoadjuvant până la momentul operator a rămas o mare controversă. Anumite articole de specialitate consideră că o durată de timp mai mare este mai benefică și reduce rata recurențelor. Astfel deși în Statele Unite adenocarcinomul de rect mijlociu și inferior este tratat prin radioterapie neoadjuvanta de tip long course pentru 6-8 săptămâni în doze de 50 Gy în combinație cu chimioterapia de radiosensibilizare cu 5-FU, urmată de intervenție chirurgicală la 8-12 săptămâni, în Europa atitudinea terapeutică preoperatorie se referă la



protopoalele de tip short course în care sunt administrați 25 de Gy pe durata a 5 zile, urmate de gestul chirurgical la o săptămână de la finalizarea radioterapiei. Articole de specialitate consideră că o durată de timp mai mare este mai benefică și reduce rata recurentelor. [Kang SB, 2010]

Au fost studiate 3 subloturi de pacienți:

- Lotul 1 - 47 pacienți (52%) au beneficiat de intervenție chirurgicală după aproximativ 4 săptămâni
- Lotul 2 - 25 de pacienți (27%) după 6 săptămâni
- Lotul 3 – 18 pacienți (21%) după mai mult de 7 săptămâni.

Pentru lotul 1, al pacienților cu intervenții chirurgicale la 4 săptămâni, rezultatele au fost: la 80,8% (38 de pacienți) s-a constatat diminuarea tumorii, la 14% (7 pacienți) tumora a dispărut, la 4,2% (2 pacienți) răspunsul a fost nefavorabil. La 89,3% (42 de pacienți) s-a efectuat chirurgie cu preservarea sfincterului.

Pentru lotul 2, al pacienților cu intervenții chirurgicale la 6 săptămâni, rezultatele au fost: la 60% (15 pacienți) s-a constatat diminuarea tumorii, la 8% (2 pacienți) tumora a dispărut, la 32% (8 pacienți) răspunsul a fost nefavorabil. La 60% (15 pacienți) s-a efectuat chirurgie cu preservarea sfincterului.

Pentru lotul 3, al pacienților cu intervenții chirurgicale la peste 7 săptămâni, rezultatele au fost: la 44,4% (8 pacienți) s-a constatat diminuarea tumorii, la 5,5% (1 pacient) tumora a dispărut, la 50% (9 pacienți) răspunsul a fost nefavorabil. La 33,3% (6 pacienți) s-a efectuat chirurgie cu preservarea sfincterului.

Se constată că rezultatele favorabile predomină în lotul 1 cu 95% rezultate favorabile în urma tratamentului oncologic și 89% intervenții de preservarea sfincterului. În lotul 2 rezultatele favorabile au fost de doar 68% și intervențiile de preservare a sfincterului au fost doar 60%. Cele mai slabe rezultate au fost în lotul 3, al pacienților operați la peste 7 săptămâni, cu 50% rezultate favorabile și doar 33,3% intervenții cu preservare de sfincter.

Subliniem necesitatea unor studii randomizate și metaanalize care să susțină rezultatele noastre și să impună stabilirea unor ghiduri de tratament al cancerului de rect la nivel mondial

## **CAPITOLUL XI. CONCLUZII**

1. Incidența cancerului de rect este în creștere la nivel mondial. Studiul nostru a înregistrat o creștere constantă a numărului anual de cazuri începând cu anul 2005

- până în 2010. Totuși, ultimii 2 ani ai studiului au înregistrat o scădere ușoară a numărului anual de cazuri.
2. Distribuția pe sexe a arătat o predominanță a sexului masculin cu 61,6% din cazuri față de sexul feminin care a înregistrat 38,4% din cazuri.
  3. Diagnosticul de cancer de rect se stabilește încă destul de tardiv, în studiul nostru peste 75% din cazuri au fost diagnosticate în stadiile III și IV conform stadializării TNM.
  4. Principalele etape ale algoritmului terapeutic recomandat în cancerul de rect sunt:
    - Stabilirea diagnosticului preoperator, pe criterii clinice, biologice și imagistice
    - Efectuarea biopsiei tumorale – examen histopatologic
    - Tratament neoadjuvant – radioterapie cu/fără chimioterapie
    - Tratament chirurgical – efectuat la minim 10 săptămâni de la terminarea radioterapiei
    - Stabilirea diagnosticului postoperator și a gradului de extensie a bolii
    - Monitorizare oncologică în vederea stabilirii oportunității tratamentului adjuvant (radioterapie și chimioterapie)
  5. Tratamentul cancerului rectal este multimodal, implicând chirurgia, radioterapia și chimioterapia. Terapia neoadjuvantă a dus la diminuarea volumului tumorii sau, în unele cazuri, la dispariția tumorii.
  6. Tratamentul chirurgical este cea mai importantă secvență terapeutică. Limfadenectomia și excizia totală de mezorect sunt folosite de rutină în cazul intervențiilor cu vază curativă.
  7. Chirurgia laparoscopică a cancerului de rect este o metodă sigură și fezabilă, cu rezultate clinice și oncologice comparabile cu chirurgia deschisă.
  8. Nu există diferențe semnificative între chirurgia laparoscopică și cea clasică în ceea ce privește proporția de intervenții cu preservarea sfincterului, marginile de rezecție oncologică, dimensiunea piesei de rezecție, numărul de ganglioni excizați sau complicațiile postoperatorii.
  9. Tratamentul oncologic neoadjuvant are indicație absolută în cancerul de rect. Intervenția chirurgicală efectuată la 4-6 săptămâni de la terminarea chimio-radioterapiei are cele mai bune rezultate în ceea ce privește răspunsul oncologic și proporția de intervenții cu preservarea sfincterului.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Avital I, Langan RC, Summers TA, Steele SR, Waldman SA, Backman V, et al.** Evidence-based Guidelines for Precision Risk Stratification-Based Screening (PRSBS) for Colorectal Cancer: Lessons learned from the US Armed Forces: Consensus and Future Directions. *J Cancer*. 2013;4(3):172-92. doi: 10.7150/jca.5834. Epub 2013 Mar 1.
2. **Audisio RA, Robertson C.** Colorectal cancer follow-up: perspectives for future studies. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(4):329–337.
3. **Augestad KM, Lindsetmo RO, Stulberg J, Reynolds H, Senagore**
4. **A, Champagne B, Heriot AG, Leblanc F, Delaney CP; International Rectal Cancer Study Group (IRCSG).** International preoperative rectal cancer management: staging, neoadjuvant treatment, and impact of multidisciplinary teams. *World J Surg*. 2010 Nov;34(11):2689-700. doi: 10.1007/s00268-010-0738-3
5. **Austin H, Jane Henley S, King J, Richardson LC, Ehemann C.** Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening. *Cancer Causes Control*. 2013 Nov 19.
6. **Bostrom SY, Mathis KL, Pendlimari R, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ.** Risk of neoplastic change in ileal pouches in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg*. 2013 Oct;17(10):1804-8.
7. **Bleday R, Wong WD.** Recent advances in surgery for colon and rectal cancer. *Curr Probl Cancer*. 1993;17:1–65
8. **Di Valentin T, Alam Y, Ali Alsharm A, Arif S, et al.** Eastern Canadian colorectal cancer consensus conference: application of new modalities of staging and treatment of gastrointestinal cancers. *Curr Oncol*. 2012 Jun;19(3):169-74. doi: 10.3747/co.19.931.
9. **Desch C E, Benson A B, III, Somerfield M R, et al.** American Society of Clinical Oncology Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8512–8519.

10. **Eva Bjerre Ostenfeld, Mette Nørgaard, Reimar Wernich Thomsen, Lene Hjerrild Iversen, Jacob Bonde Jacobsen, Mette Søgaard.** Comorbidity and survival of Danish patients with colon and rectal cancer from 2000–2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2013; 5(Suppl 1): 65–74
  
11. **Ghelase F, Georgescu I, Nemes R.** Chirurgie generala. *Editura didactica și pedagogica. Bucuresti.* 1999
  
12. **Kang, S.B., et al.)** Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* (2010)11(7): p. 637-45.
  
13. **Lee WS, Lee SH, Baek JH, Lee WK, Lee JN, Kim NR, Park YH.** What does absence of lymph node in resected specimen mean after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2013 Aug 19;8(1):202.
  
14. **Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P.** Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:982–989
  
15. **Lincender-Cvijeti L, Maja Banjin-Čardži, Sandra Vegar-Zubovi, Dunja Vrci.** Radiological imaging of rectal cancer. *Acta Medica Academica* 2012;41(2):199-209
  
16. **Loffeld R. J. L. F., Dekkers P. E. P., M. Flens.** The Incidence of Colorectal Cancer Is Decreasing in the Older Age Cohorts in the Zaanstreek Region in the Netherlands: An Age-Cohort Effect. *ISRN Gastroenterology. Volume 2013 (2013), Article ID 871308, 5 pages*
  
17. **Mirea CS, I.D. Vilcea, Vasile I., A. Mita.** Local Surgical Treatment with Curative Intent in Rectal Cancer. *Chirurgia (2013) 108: 13-17*
  
18. **Nicolae Angelescu.** Tratat de patologie chirurgicala. Vol 2. *Editura Medicala. Bucuresti.* 2001. 1689-1727.
  
19. **O’Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G.** A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes Rev* 2004;5:51-68.
  
20. **Park JS, Choi GS, Jun SH, Hasegawa S, Sakai Y.** Laparoscopic versus

open intersphincteric resection and coloanal anastomosis for low rectal cancer: intermediate-term oncologic outcomes. *Ann Surg.*2011;254:941–946

21. **Pelletier JS, Degara C, Porter G, Ghosh S, Schiller D.** Retrospective review of rectal cancer surgery in northern Alberta. *Can J Surg.* 2013 Aug;56(4):E51-8.

22. **Ranga V.** Anatomia viscerelor. *Editura Cerma.* 1994

23. **Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, et al.** Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):386–393.

24. **Solanki AA, Chang DT, Liauw SL.** Future directions in combined modality therapy for rectal cancer: reevaluating the role of total mesorectal excision after chemoradiotherapy. *Onco Targets Ther.* 2013 Aug 14;6:1097-110.

25. **Yang KL, Yang SH, Liang WY, Kuo YJ, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chang SC, Chu LS, Wang LW.** Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. *Radiat Oncol.* 2013 Mar 1;8:43.

## Cuprins

I. STADIUL CUNOAȘTERII ACTUALE.....	3
INTRODUCERE .....	3
CAPITOLUL I. ANATOMIA RECTULUI .....	3
CAPITOLUL II. INCIDENȚA. EPIDEMIOLOGIA. ETIOPATOGENIA CANCERULUI RECTAL.....	4
CAPITOLUL III. ASPECTE DIAGNOSTICE ÎN CANCERUL RECTAL.....	4
CAPITOLUL IV. ASPECTE HISTOPATOLOGICE ALE CANCERULUI RECTAL .....	5
CAPITOLUL V. TRATAMENTUL CANCERULUI RECTAL .....	6
CAPITOLUL VI. SCREENING. PROGNOSTIC. CONSECINȚELE CHIRURGIEI COLO-RECTALE. PROGNOSTICUL PE TERMEN SCURT ȘI LUNG.....	6
II. CONTRIBUȚII PERSONALE .....	8
CAPITOLUL VII. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE SPECIFICE .....	8
CAPITOLUL VIII. MATERIAL ȘI METODĂ.....	8
CAPITOLUL IX. REZULTATE.....	9
STUDIUL ALGORITMULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL CANCERULUI DE RECT.....	9
STUDIUL COMPARATIV AL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC VS. CLASIC ÎN CANCERUL DE RECT.....	12
STUDIUL INFLUENȚEI TRATAMENTULUI NEOADJUVANT ÎN CANCERUL DE RECT.....	13
CAPITOLUL X. DISCUȚII .....	14
CAPITOLUL XI. CONCLUZII.....	17
BIBLIOGRAFIE.....	19