



POCU



Codul proiectului: 109601

Titlul proiectului: **”Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical “**

☒ Beneficiar / ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele managerului de proiect: Dr. Onel Alexandru Fica Mircea

Poziția în cadrul proiectului: Manager de proiect

Nr. și tipul contractului¹: Proiect POCU/91/4/8/

Managementul chirurgical al cancerului colo-rectal

Arad 09.05.2021

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020
Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601





POCU



Codul proiectului: 109601

Titlul proiectului: **„Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical”**



Beneficiar / Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele Președintelui: Neamțu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Președinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie președinte > 5 ani medic specialist

Cuvânt înainte

Prin intermediul proiectului POCU/91/4/8/ cu titlul: „*Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical*” în cadrul Programului Operațional Capital Uman, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad a urmărit și actualizarea unei serii de ghiduri practice importante pentru activitatea medicală desfășurată în cadrul instituției și pentru o mai bună calitate a serviciilor medicale oferite principalului beneficiar- pacientul.

Comisia nr. 6 prezintă următoarea componență:

- **președinte** - Conf. Dr. Carmen Neamtu
- Doctor în Medicină - medic primar chirurgie generală, medic specialist obstetrică-ginecologie, competență în chirurgie oncologică, laparoscopie, ecografie și management sanitar,
 - membru S.L.Dr. George-Ciprian Pribac
- Doctor în Biologie, medic primar Anatomie patologică, atestat Managementul serviciilor de sănătate
 - membru S.L.Dr. Mircea Sandor
- Doctor în Medicină - medic primar chirurg, cu competență în management sanitar
 - Secretar Dr.Ovidiu Puf
- medic de familie

a dezvoltat prezentul ghid clinic- *Managementul chirurgical al cancerului colo-rectal* - care se adresează unei probleme de sănătate publică extrem de importante pentru care la momentul începerii proiectului nu beneficia de un ghid național în acest sens. Tema repartizată acestei





UNIUNEA EUROPEANĂ



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

comisii a fost una cu atât mai dificilă cu cât noutatea tehnicilor chirurgicale este în continuă dinamică atât la nivel național cât și internațional, managementul chirurgical în cadrul unei echipe multidisciplinare fiind utilizat foarte puțin în România, în ciuda evidențelor certe asupra beneficiilor metodei.

Este de apreciat modalitatea în care membrii echipei au dezvoltat prezentul ghid, felul în care aceștia au încercat să abordeze toate componentele implicate în oferirea acestui serviciu medico-chirurgical, de la pacient, la medic și la autoritățile medicale de reglementare și control, dar și rigurozitatea de care au dat dovadă în colectarea și utilizarea datelor din literatura de specialitate. Este de remarcat și modul în care au implicat în dezvoltarea ghidului medici din aceeași specialitate cu experiență practică în domeniul de aplicare al ghidului, dar și alți specialiști din domenii conexe acestuia, incluzând aici medici de anestezie-terapie intensivă – Dr. Crișan Adrian, medici de oncologie medicală – Dr. Furău Sanda Emilia, asistenți de îngrijire – stomaterapeuți – As. Medical principal – Ciucurița Valentina, cărora le mulțumim pe această cale.

Încurajăm Secția Clinică I de Chirurgie a SCJU Arad să dezvolte cât mai curând protocoale de lucru în baza acestui ghid clinic și sperăm că acest document va fi util și altor secții sau unități medicale din țară pentru a putea oferi servicii medicale de excelență, orientate spre nevoile pacientului.

Arad, 22 aprilie 2021

Coordonator comisii de actualizare a ghidurilor practice

Prof. univ. dr. Bogdan Totolici

***Președintele Societății Române de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică și Transplant hepatic
IASGO Romanian Chapter***





Mulțumiri echipei de evaluatori externi

1. Academician Profesor Universitar Dr. Eugen Mircea Bratucu - Membru titular al academiei de Științe Medicale (2009) - Coordonator metodologic al unitatii de cercetare al Institutului Oncologic « Al. Trestioreanu » bucurești, din cadrul Platformei Academiei de Științe Medicale din 2012 - Cercetător Științific gradul I din 2002 - Președinte al Societății Române de Chirurgie 2012 -2014 - Redactor sef adjunct la Revista Chirurgia (din 1995-2010) - - Președintele Comisiei Superioare de Disciplina a Colegiului Medicilor din Romania din 2012-2018 - Membru de onoare al Societății Române de Chirurgie Hepato-Bilio- Pancreatice (1992) - Membru de onoare al Societății Romane de Chirurgie Laparoscopica - Membru al Societății Europene de Chirurgie (1991) si pana in prezent - Membru al Societății Europene de Chirurgie Digestiva (1995) si pana in prezent - Membru in European Association for Endoscopic Surgery si pana in prezent - Coordonator nucleu de cercetare Academia de Științe Medicale 1993 - 2010 - Director Cercetare-Dezvoltare Institutul Oncologic București 2008 - 2010 - Președintele Comisiei de Chirurgie a Ministerului Sanatatii 1996-2002

2. Profesor Universitar Dr. Silviu Constantinoiu, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale din România, Președintele Comisiei de Chirurgie a Ministerului Sanatatii 2020 -prezent, Președinte al Societății Române de Chirurgie și director al Centrului de Excelență în Chirurgia Esofagului, sub auspiciile Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, de la Spitalul Clinic „Sf. Maria” din București. membru a numeroase societăți științifice atât din țară, cât și din străinătate (Eurorsugery, AFC, IASGO ESE, ISDE). Are două brevete de invenții înregistrate la OSIM și a fost primul chirurg din România care a publicat rezultatele unor cercetări asupra unor boli rare (comunicări prezentate unele și în străinătate): fibromatoza abdominală familială, hipertrofia adipoasă cervico-dorsală Madelung sau sindromul Launois-Bensaude, poliartrită paraneoplazică în cancerul gastric, litiaza biliară și cancerul colo-rectal etc. Redactor-șef al revistei „Chirurgia”.

3. Profesor Universitar Dr. Lazar Fulger membru corespondent al Academiei de Științe Medicale din Romania; Honorary Member of The Serbian Medical Association, Surgical Section; director adjunct al Centrului de Chirurgie Laparoscopica si Microchirurgie a UMFT; presedinte fondator al Societatii Romane de Coloproctologie.,Presedinte al Societatii de Chirurgie Digestiva Timisoara,past vicepresedinte al Societatii Romane de Chirurgie; membru al Bordului Societatii Europene de Chirurgie Endoscopica-comitetul de cercetare (EAES) (2010-2013), vicepresedinte al Asociatiei Romane de Telemedicina si Aplicatii Spatiale pentru Sanatate; presedinte de lazarfulger@yahoo.com onoare al Asociatiei Romane de Chirurgie Endoscopica (ARCE). Membru in colegiul de redactie al revistei „Surgical Endoscopy” (2010-2015) si „Chirurgia Bucuresti”, Premiul ”Iuliu Hatieganu” al Academiei Romane (2018). Presedinte al colegiului medicilor Filiala Timis (din 2007);

4. Profesor Universitar Dr. Valeriu Șurlin – Președinte Societatea Romană de Coloproctologie - Președinte Societatea Română de Chirurgie de Urgență și Traumă din România, Secretar General al Societății Române de Chirurgie, membru al Advorsy Council al ESTES Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical POCU/9.4/8/109601





(Societatea Europeană de Chirurgie de Urgență și Traumă), Membru al Educational Committee al EFISDS (European Federation International Society for Digestive Surgery, Vicepreședinte al Asociației Române de Chirurgie Endoscopică și alte Tehnici Intervenționale.

5. **Profesor Universitar Dr. Adrian Maghiar** – Profesor Universitar - Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicina si Farmacie, Președinte Societatea Română de Chirurgie 2012-2014, Decan Facultatea de Medicină din Oradea 2016- prezent

6. **Conferențiar Universitar Dr. Pantea Stelian** – Vicepreședinte Societatea Română de Chirurgie, Conferențiar Universitar Clinica II Chirurgie – Expert în chirurgie laparoscopică – organozator de cursuri în cadrul Centrului de Chirurgie Laparoscopică și microchirurgie – Pius Brânzeu- Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara

7. **Asistent Universitar Dr. Crișan Adrian** – Doctor în Medicină, medic specialist anestezie și terapie intensivă, Președinte Comisie de Etică a SCJU Arad



Cuprins

A. DOCUMENTAȚIA GHIDULUI

1. Scop si Obiective
2. Metodologie de elaborare
3. Metodologie de revizie, actualizare, monitorizare
4. Echipa de elaborare și evaluare a ghidului
5. Aspecte administrative
6. Rezumat

B. STRUCTURA GHIDULUI - Managementul chirurgical al cancerului colo-rectal

1. Introducere
2. Prevenție
3. Diagnosticul cancerului colorectal
 - 3.1. Diagnostic precoce
 - 3.2. Diagnostic, investigații și screening
 - 3.3. Stadializarea cancerului colorectal
 - 3.3.1 Evaluarea locală a bolii ;
 - 3.3.2 Boala metastatică;
 - 3.3.3 Boala colonică sincronă
4. Screening-ul cancerului colorectal
 - Sindromul Lynch
 - Polipoza adenomatoasă familială (PAF)
 - Polipoza asociată MYH (mutația Y homolog)
 - Polipoza serată / sesilă
 - Sindromul Peutz-Jeghers
 - Polipoza juvenilă
5. Multidisciplinaritatea
 - 5.1. Managementul chirurgical
 - 5.2. Echipa multidisciplinară
 - 5.3. Îngrijire peri-operatorie
 - 5.4. Optimizarea comorbidităților și stratificarea riscurilor
 - 5.5. Luarea deciziilor în cunoștință de cauză

5.6. Îngrijire centrată pe individ

6. Managementul multidisciplinar în cancerul colo-rectal

6.1. Introducere

6.2. Cancer rectal precoce (cT1-2 N0 M0, MRF -ve)

6.3. Cancer rectal rezecabil care nu implică fascia mezorectală (cT2-4 [peritoneu] N0-2 M0, MRF -ve)

6.4. Selecția pacienților pentru radioterapie preoperatorie

6.5. Cancer rectal care se află în apropierea, invadează sau a depășit fascia mezorectală (cT3-4 N0-2 M0, MRF + ve)

6.6. Cancer rectal inferior

6.7. Direcții viitoare în tratamentul cancerului de rect

6.8. Îmbunătățirea eficacității CRT

6.9. Chimioterapia sistemică pentru cancerul colorectal

6.10. Chimioterapie sistemică pentru boli avansate

6.11. Boală metastatică inoperabilă

6.12. Adăugarea de terapii biologice

6.13. Îngrijire suportivă și paliativă

6.14. Îngrijire de susținere în mediul oncologic

6.15. Îngrijire de susținere după tratamentul cancerului

6.16. Îngrijirea paliativă în boala avansată și sfârșitul îngrijirii vieții

6.17. Ultimele zile de viață

7. Tratamentul chirurgical al cancerului colorectal

7.1. Disecția nodulilor limfatici

7.2. Tehnici chirurgicale minim invazive

7.3. Strategii terapeutice în cancerul colo-rectal avansat - Metastaze hepatice

7.4. Strategii terapeutice în cancerul colo-rectal avansat - Metastaze pulmonare

7.5. Strategii terapeutice în cancerul colo-rectal avansat - Carcinomatoza peritoneală

7.6. Managementul cancerului colorectal avansat local și al recidivelor

7.7. Planuri de tratament adaptate stadiului evolutiv al bolii:

8. Tratament perioperator ERAS

8.1. Prespitalicească;

8.2. Preoperator;

8.3. Intraoperator;

8.4. Postoperatorie

9. Standarde în evaluarea histopatologică a cancerului colo-rectal

10. Evoluție la distanță, urmărirea calității vieții și a ratei de supraviețuire

10.1. Monitorizarea activă a posibilelor recurențe potențial tratabile

10.2. Determinarea tumorilor colorectale metacrone

10.3. Furnizarea de sprijin psihologic

10.4. Realizarea unui registru unic al pacienților cu cancer colorectal,



10.5..Adaptarea stilului de viață
10.6. Îmbunătățirea calității vieții

11. Impactul COVID 19 asupra managementului cancerului colo-rectal

C. ANEXE

- Anexa 1. Instrumentul de evaluare**
- Anexa 2. Declarație de conflict de interese**
- Anexa 3. Aviz Comisie de etică**
- Anexa 4. Gradele de recomandare**
- Anexa 5. Consimțământ informat**
- Anexa 6. Formular preanestezic**
- Anexa 7 Protocol de implementare**



Listă de abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare și Evaluare)
i.m.	Intramuscular
L	Litru
mg	Miligram
m ²	Metru pătrat
Kg	kilogram
ng	Nanogram
p.o.	Per oral
TA	Tensiune arterială
UI	Unități internaționale
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery, Enhanced Recovery After Surgery
ACPGBI	Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Sistemul de evaluare a calității proceselor de apreciere, elaborare și evaluare a recomandărilor)
POCU	Programul Operațional Capital Uman
ESMO	Societății Europene de Oncologie Medicală
SCJU	Spitalul clinic județean de urgență
CRC	Cancerul colorectal
DFMO	Eflornitină
COX2	Ciclooxygenază-2
APC	Adenomatous polyposis coli
FAP/PAF	Polipoză adenomatoasă familială
AFAP	Polipoză adenomatoasă familială atenuată
CSM	Subtipuri moleculare consensuale
IBD	Bolile inflamatorii intestinale
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
COX1	Ciclooxygenaza-1
IKK	Kinaza IκB
HPFS	Studiul de urmărire a sănătății profesionale
NHS	National Health System
PI3K	Fosfatidilinozitol 3-kinazei
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
HLA	Antigenul leucocitelor umane
CVD/BCV	Bolile cardiovasculare
IMC	Indicele de masa corporala
CAPP2	Colorectal adenoma/ carcinoma prevention programme 2
B2M	β-2-microglobulină
MMR	Mismatch repair

PGE2	Prostaglandina E2
ALA	Acidul alfa-lipoic
CREB	Răspunsul AMPc legat de proteine
CT	Computer tomograf
CVCT	Colonoscopie virtuală CT
CBDC	Clismă baritată cu dublu contrast
CO	Colonoscopie optică
ANMDM	Agenția națională a medicamentului și a dispozitivelor medicale
CO2	Dioxid de carbon
RMN	Imagistica prin rezonanță magnetică
LOREC	Pogramul National Englezesc de Dezvoltare a Cancerului Rectal
FOBT	Fecal occult blood test – Testul pentru hemoragii oculute
TIF	Testul imunochimic fecal
ICG	International Collaborative Group
HNPCC	Cancer colorectal nonpolipozic ereditar
MYH	Polipoza adenomatoasă recesivă autosomală familială
ECV	Endoscopia capsulelor video
ERM	Enterografia cu rezonanță magnetică
NCRI	Institutul national de cercetare al cancerului-M.Britanie si Irlanda
RCT	Randomized clinical trial
ECR	Rezonanță electronică ciclotronică
RCT	Trial de cohortă randomizat
NRS	Scorul riscului nutrițional
MUST	Instrument de evaluare universală a malnutriției
PG-SGA	Scorul de evaluare globală subiectivă generată de pacient
OMS	Organizația mondială a sănătății
Hb	Hemoglobină
dl	decilitru
DREAMS	Dexamethasone Reduce Emesis After Major Gastrointestinal Surgery
iv	intravenos
mOsm	miliomoli
h	oră
TIVA	Anestezia totală intravenoasă
mmHg	Milimetrii coloană de mercur
GDFT	Goal directed fluid therapy
IPH	Hipotermia perioperatorie inadvertentă
cm	centimetrii
MIS	Chirurgie minim invazivă
TAP	Transverse abdominis plane
Na	Natriu
Cl	Clor
FDA	Food and drug administration
ARN	Acid ribonucleic

ADN	Acid dezoxiribonucleic
APE	Excizie abdomino-perineală
TME	Excizie mezorectală totală
NST	No special type
CRM	Marja de rezecție circumferențială
CEA	Antigenul carcinoembrionar seric
CME	Excizie Completă Mezocolică
CRS	Chirurgie Citoreductivă
pCRM	Margine de Rezecție Patologică Circumferențială
HIPEC	Chimioterapie Intraperitoneală Hipertermică
CCR	Cancer Colo-Rectal
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
CG	Clinical Guideline
LR	Local recurrence
MRF	Mezorectal fascia
ERC	Early rectal cancer
SPECC	Significant Polyp & Early Colorectal Cancer
ERUS	Endorectal ultrasound
EMVI	Extramural vascular invasion
TEM	Transanal endoscopic microsurgery
TEO	Transanal endoscopic operation
TAMIS	Transanal minimally invasive surgery
pCR	Pathological complete response
EBRT	Extrenal beam radiation therapy
CXB	Contact X-ray brachytherapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FFCD	Federaton Francophone de Cancerologie Digestive
RT	Radiation therapy
5FU	5-Fluorouracil
TROG	Trans-Tasman Radiation Oncology Group
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCPRT	Radioterapie preoperatorie cu curs scurt
CRT	Chimio-radioterapia
APE	Excizie abdomino-perineala extralevatoare
ELAPE	Extra-levator abdomino-perineal excision
cCR	Răspuns clinic complet
MDT	Multi-drug therapy
DFS	Disease-free survival
UFT	Uracil-tegafur
FOXTROT	Fluoropyrimidine, Oxaliplatin and Targeted Receptor Pre-Operative Therapy
EMVI	Extramural venous invasion
MSI	instabilitate microsatelitară



UNIUNEA EUROPEANĂ



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

VEGF	factorul de creștere endotelială vasculară
EGFR	receptorului factorului de creștere epidermală
PFS	Pregress free survival
RAS	Rat sarcoma
NRAS	Neuroblastoma ras viral oncogene homolog
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
FOLFOX	Folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin
FOLFIRI	Folinic acid, fluorouracil and irinotecan hydrochloride
MASCC	Asociația multinațională pentru îngrijirea de susținere a cancerului
ACP	planuri de îngrijire în avans



A. DOCUMENTAȚIA GHIDULUI

1. Scop și obiective:

Ghidul clinic intitulat „Managementul chirurgical al neoplasmului colo-rectal” are **ca obiectiv** principal îmbunătățirea calității serviciilor medicale pentru pacientul arădean care apelează la serviciile Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad. Prin extrapolare datele furnizate pot fi folosite de către specialiști în domeniu la nivelul altor instituții publice sau private din țară.

Rolul acestui ghid nu este să substituie sau să educe corpul medical referitor la legislație și proceduri administrative, fiind de așteptat ca personalul implicat în procedurile medicale să cunoască legislația în vigoare, precum și prevederile și limitările profesionale.

Acest ghid a fost elaborat cu **scopul** de a îmbunătăți practica chirurgicală de abordare a neoplasmului colo-rectal prin inițierea unui tratament optim, personalizat, funcție de tipul biologic, stadiul evolutiv al bolii, tehnica terapeutică, toate acestea raportate la particularitățile clinico-biologice ale pacientului.

Ghidul a fost finanțat printr-un proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman (POCU) 2014-2020- Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical- POCU/9.4/8/109601- beneficiar Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad.

El prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii specialiști de chirurgie generală, chirurgie oncologică, oncologie medicală, gastroenterologie, radiologie și imagistică medicală, radioterapie și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacienților cu afecțiuni chirurgicale neoplazice.

Deși ghidul reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, el **actualizând** ghidurile de cancer colo-rectal existente la nivel național și internațional, el nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului, precum și resursele, caracterele specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent, în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientului oncologic în funcție de particularitățile acestuia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Acest ghid nu își propune să se adreseze:

- problemelor legislative;
- problemelor religioase și etice ale personalului medical;
- structurii de personal sau dotării cu resurse umane și materiale;

- circuitelor sanitare ale serviciilor medicale de avort;
- problemelor economice legate de costul screeningului cancerului colo-rectal.

Problematica medico-legală și bioetică cuprinsă în textul ghidului are caracter informativ și este în concordanță cu ghidurile de bune practici medicale din țară și străinătate, neavând un caracter de standard impus. Recomandările clinice urmează să fie adaptate la specificul fiecărei situații în parte. Deși, contextul poate varia, recomandările și bunele practici descrise în această publicație au fost elaborate cu scopul de a facilita luarea deciziilor cu privire la asistență în caz de avort, în baza celor mai bune dovezi medicale existente. Detalii privind elaborarea recomandărilor și aplicarea sistemului de evaluare a calității dovezilor sunt redată în partea metodologică.

Persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor și evaluatorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Societății Române de Chirurgie sau ale altor instituții reprezentative ale statului.

Ghidurile clinice, spre diferență de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientului, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Abaterile semnificative de la ghiduri clinice naționale sau regionale trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Prezentul ghid clinic este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical,
- dezvoltarea ulterioară a unei proceduri medicale specifice,
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific,
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare),
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice,
- aplicarea evidențelor în practica medicală,
- diseminarea unor noutăți științifice în domeniu,
- integrarea unor servicii sau proceduri în echipe multidisciplinare
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical,
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni,
- ghidul încearcă să protejeze practicianul din punctul de vedere al malpraxisului,
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de către medici și de asistente, și corelarea lor cu personalul non medical posibil implicat (psiholog, asistent de îngrijiri paleative),
- ghidul permite structurarea documentației medicale,
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații,
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate.

Persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă. Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs. Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile altor foruri superioare naționale sau internaționale.

Recomandările făcute în cadrul acestor ghiduri au fost clasificate în conformitate cu nivelurile de probă bazate pe Oxford Center for Evidence Medicine (www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/-din ghidul irlandez), Royal College of Physicians, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) "Graded System for Recommendations in Evidence-Based Clinical Guidelines" 2000 (modificat) GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation -.- Puterea recomandărilor și calitatea dovezilor se regasesc în tabelul. 1, respective tabelul.2

Tabelul 1. Puterea recomandărilor

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabelul 2. Calitatea dovezilor

Nivel Ia	ridică	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate
Nivel Ib	ridică	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput
Nivel IIa	moderată	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute

Nivel IIB	moderată	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare
Nivel III	scazută	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute
Nivel IV	scazută	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu

Prezentul ghid a fost redactat în mai multe etape, în perioada – 1 ianuarie 2019 – 10 mai 2021, după o parcurgere exhaustivă a literaturii de specialitate scrisă pe această temă, în limba engleză și română, excluzând din căutări literatura scrisă în alte limbi decât cele menționate, textul fiind în concordanță cu principalele documente relevante naționale și internaționale elaborate de organizații și societăți științifice cu preocupări în legătură cu reglementarea problematicii cum ar fi: OMS (Organizația Mondială a Sănătății), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 Societății Europene de Oncologie Medicală ESMO, Ministerul Sănătății din România, **Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI)**, Asociația multinațională pentru îngrijirea de susținere a cancerului (MASCC), Asociația Română de Chirurgie, **Asociația română de colo-proctologie**, cu mențiunea că informațiile de prescriere ale medicamentelor menționate în ghid sunt conforme și aprobate de forurile interne și internaționale pentru comercializarea în România. Membrii echipei de scriere a acestui ghid au căutat lunar în perioada de documentare, dar și ulterior în toate bazele de date bibliografice disponibile – generale (Medline, PubMed, Embase) sau specializate (Cochrane Collaboration Database, Cancerlite, Genom, AIDS etc). ”, realizând o ierarhizare a puterii dovezilor științifice și utilizând ca și cuvinte cheie: cancer colo-rectal, ghid diagnostic, ghid tratament, tratament adjuvant, neoadjuvant,, tratament chirurgical, perioperator, De asemenea s-a evaluat periodic cuprinsul principalelor jurnale medicale de specialitate, precum și site-urile societăților mai sus amintite în vederea găsirii de titluri relevante pentru temă.

Menționăm că textul propus se bazează pe faptul că toate aspectele legate de tratamentul cancerului colo-rectal trebuie efectuate într-o manieră respectuoasă și cu înțelegere față de pacient, recunoscându-le dreptul autonom în procesul de decizie. El recomandă echipei multidisciplinare implicată în diagnosticul și tratamentul cancerului colo-rectal să respecte întotdeauna cadrul legal, normele și standardele de bună practică medicală și să promoveze și protejeze sănătatea și drepturile pacientului în procesul de decizie informat și voluntar, autonomia în decizie, precum și non-discriminarea și confidențialitatea. Au fost deselectate informațiile nerelevante din punct de vedere al conținutului științific, precum și cele care nu au obținut consens din partea grupului de elaborare, suport și evaluare, respectiv cele care nu respectau cerințele ghidurilor de bune practici.

Autorii consideră că acest ghid va putea oferi un cadru potrivit pentru clinicieni și medici de familie, în vederea realizării unui tratament medical individualizat și a creerii de oportunități de direcționare a cercetării și dezbaterilor viitoare într-un domeniu cu evoluție rapidă, atât din punct de vedere al dezvoltării tehnologice cât și a percepțiilor și așteptărilor pacienților noștri.

Ghidul își propune o abordare multimodală care să cuprindă atât preocupările specialiștilor

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601



Instrumente Structurale
2014-2020

în ceea ce privește prevenția și diagnosticul precoce, cât și așteptările pacienților cu cancer local avansat, recurent, sau metastatic, în vederea aplicării terapiei individualizate bazată pe biologie moleculară și a ultimilor descoperiri tehnologice în domeniu.

Acest ghid clinic este conceput pentru aplicare la nivel regional, dar și național, ținta sa primordială fiind Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad.

Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat a unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivelul secțiilor de gastroenterologie, chirurgie, anatomo-patologie, oncologie și radiologie sub forma unor protocoale.

Ghidurile clinice sunt mai generale decât protocoalele, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare.

Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice, în context local și specifică exact într-o situație clinică ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale datorate diferitelor tipuri de îngrijire clinică la un anumit moment dat.

Prezentul ghid va fi supus unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin internet la adresa www.scjarad.ro

2. Metodologie de elaborare

Prezentul ghid a fost elaborat în cadrul proiectului cofinanțat din Programul operațional Capital Uman 2014-2020 „Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical” POCU/9.4/8/109601 de către comisia 6 de scriere a ghidurilor clinice.

Comisia nr. 6 prezintă următoarea componență:

- **președinte** - Conf. Dr. Carmen Neamtu
- Doctor în Medicină - medic primar chirurgie generală, medic specialist obstetrică-ginecologie, competență în chirurgie oncologică, laparoscopie, ecografie și management sanitar,
 - membru S.L.Dr. George-Ciprian Pribac
- Doctor în Biologie, medic primar Anatomie patologică, atestat Managementul serviciilor de sănătate
 - membru S. L.Dr. Mircea Sandor
- Doctor în Medicină - medic primar chirurg, cu competență în management sanitar
 - Secretar Dr.Ovidiu Puf –
- medic de familie

Notă :

1. Toți membrii echipei au fost selectați în baza unui concurs public.
2. Nu au existat conflicte de interese ale membrilor comisiei de elaborare a ghidului.
3. Nu a existat nici o constrângere din partea organismului de finanțare asupra conținutului sau





recomandărilor existente în ghid.

4. Ghidul este independent din punct de vedere editorial de fondul de finanțare

În urma documentării și a consultării principalelor evidențe științifice legate de titlul prezentului ghid, membrii echipei au redactat în mai multe etape, conform graficului GANTT avizat al proiectului, prezentul ghid clinic.

Acesta a fost ulterior supus unei expertizări interne și ulterior externe.

Ghidul clinic „Managementul chirurgical al neoplasmului colo-rectal” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice, dar și în concordanță cu standardele OMS și cu cerințele privind elaborarea recomandărilor. În linii mari, acest proces a inclus: identificarea problemelor prioritare și a rezultatelor scontate, colectarea, evaluarea și sinteza dovezilor, formularea recomandărilor și planificarea diseminării, implementării, evaluării impactului și reactualizării. Identificarea problemelor și prioritizarea lor pentru obținerea unor recomandări cât mai pertinente, bazate pe dovezi științifice s-a bazat pe elaborarea unei liste de întrebări și rezultate legate de abordul multidisciplinar al pacientului cu neoplasm colo-rectalcuri.

Întrebările și rezultatele scontate considerate critice au fost incluse în acest document în calitate de informație de bază; dovezile relevante în acest context au fost evaluate în baza sistemului GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - Sistemul de evaluare a calității proceselor de apreciere, elaborare și evaluare a recomandărilor). Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date), fiind supusă unui amplu **proces de consens** atât între membrii comisiei de elaborare, cât și cu specialiștii din domeniu.

Prezentul ghid a fost dezvoltat luând în considerare prevederile legale privind drepturile pacientului, în România, precum și resursele disponibile. Acest text poate fi folosit ca și referință și de alte structuri naționale sau internaționale, cu mențiunea că unele dintre prevederi și regulamente pot să difere semnificativ.

Ghidul este compus din mai multe capitole, oferind suport pentru recomandările propuse.

Pentru fiecare recomandare, membrii echipei au discutat textul tehnoredactat de către secretarul de comisie cu **scopul de a ajunge la consens**.

Consensul a fost definit ca acord al tuturor membrilor. Pe lângă dovezile științifice și calitatea acestora, la formularea recomandărilor finale au fost luate în considerare gradul de aplicabilitate, costurile și alte aspecte abordate de experți. Gradul de putere al recomandării a fost determinat prin evaluarea fiecărei intervenții în funcție de: (i) impactul dorit și nedorit; (ii) calitatea dovezilor medicale, (iii) valorile și preferințele legate de intervențiile realizate în diferite medii; (iv) costul opțiunilor la care au acces lucrătorii medicali din diferite medii și (v) probabilitatea, în viziunea experților, modificării recomandării în urma realizării cercetărilor suplimentare. În general, în cazul recomandărilor cu un grad de putere înalt, susținute prin dovezi de calitate moderată sau înaltă, realizarea unor cercetări suplimentare nu trebuie să fie considerată o prioritate.

Textul ghidului a fost prezentat periodic și adaptat în urma consultărilor și cu alți specialiști în domeniu angajați ai SCJU Arad sau nu.

Pentru evaluarea ghidului a fost utilizat instrumentul AGREE (Appraisal of Guidelines for





Instrumente Structurale
2014-2020

Research and Evaluation), un instrument larg utilizat și acceptat la nivel internațional.

Conținutul acestui ghid va fi diseminat în format digital pe site-ul instituției, www.scjarad.ro putând a fi descărcat liber, fără costuri suplimentare de către toți specialiștii interesați. De asemenea va fi diseminat pe secțiile clinice interesate în cadrul unor prezentări și/sau workshopuri.

Textul ghidului a fost redactat de către membrii echipei mai sus menționate. Pentru o mai bună acuratețe a textului au fost implicați ca și voluntari și alți medici specialiști în domeniu, cu experiență practică în abordul pacienților cu cancer colo-rectal.

Prezentul ghid a fost redactat în mai multe etape după o parcurgere exhaustivă a literaturii de specialitate scrisă pe această temă, textul fiind în concordanță cu principalele documente relevante naționale și internaționale elaborate de organizații și societăți științifice cu preocupări în legătură cu reglementarea problematicei. Membrii echipei de scriere a acestui ghid au căutat lunar în perioada de documentare, dar și ulterior în bazele de date Cochrane, Pubmed și Medline utilizând cuvinte cheie. De asemenea s-a evaluat periodic cuprinsul principalelor jurnale medicale de specialitate, precum și site-urile societăților mai sus amintite în vederea găsirii de titluri relevante pentru temă.

Au fost selectate în primul rând informațiile utile din ghiduri similare publicate de către societățile internaționale și în special OMS și adaptate ulterior specificului și necesităților prevăzute în cadrul proiectului. Au fost de asemenea colectate și selecționate în funcție de nevoia de suport a recomandărilor studiile multicentrice relevante din baza de date Cochrane, iar ulterior alte review-uri sistematice pe temele de interes. S-au utilizat de asemenea și articole originale, după studierea în prealabil a gradului de relevanță pentru temă, a metologiei și a loturilor studiate. S-a apelat la studii de mai mică amploare doar în situațiile în care nu au fost găsite alte evidențe.

Ulterior s-au utilizat gradele de recomandare și de putere științifică, obținute în urma ierarhizării dovezilor așa cum au fost ele prezentate în tabelul 1, respectiv 2.

Ulterior selectării informației relevante s-au organizat ședințe de lucru în care s-au analizat documentele selecționate și s-a redactat textul ghidului. Variantele de lucru ale ghidului au fost reanalizate și discutate până la obținerea variantei finale, care a fost agreeată și prezentată evaluatorilor.

În urma etapei inițiale de documentare, următoarele întrebări au fost considerate ca extrem de relevante pentru conținutul ulterior al ghidului:

- Care sunt mecanismele etio-patogenetice ale cancerului colo-rectal ?
- Care sunt modalitățile de prevenire a cancerului colo-rectal ?
- Care este cea mai eficientă metodă de screening a cancerului colo-rectal?
- Care sunt elementele de diagnostic ale cancerului colo-rectal?
- Care sunt tipurile de intervenții chirurgicale necesare fiecărui stadiu evolutiv al cancerului colo-rectal.?
- Care sunt instrumentele de îmbunătățire a rezultatelor operatorii în cazul cancerului colo-rectal?
- Care este terapia neoadjuvantă/ adjuvantă în funcție de tipul cancerului colo-rectal ?
- Cum se poate influența calitatea vieții, evoluția la distanță, și rata de supraviețuire?
- Cum se modifica abordarea multidisciplinară a cancerului colo-rectal în contextul pandemiei COVID 19 ?



3. Metodologia de revizie, actualizare, monitorizare

Textul ghidului a fost revizuit în două rânduri de către membrii comisiei de scriere pe parcursul elaborării, iar ulterior a fost supus procesului de consens cu specialiști independenți din domeniu, pentru ca apoi să fie supus procesului de evaluare, prezentul document reprezentând varianta finală, ulterioară acestui proces.

Ghidul este susținut cu instrumente de aplicare cu privire la modul în care recomandările pot fi puse în practică și s-a ținut cont și de elementele existente în infrastructură și de competențele personalului medical care pot facilita sau crea bariere în aplicarea recomandărilor redactate și a primit acordul specialiștilor de a-l elabora în forma actuală, după o prealabilă analiză cost-eficiență efectuată de către expertul financiar.

Ghidul a primit acordul Comisiei de Etică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad – Președinte Dr. Crișan Adrian, unde se evidențiază în mod explicit poziția reprezentantului Asociației Pacienților care subliniază faptul că acest ghid este benefic și oportun, respectându-le drepturile statuate și nelezând în niciun fel interesele pacienților.

Monitorizarea se va face anual de către Consiliul Medical de la nivelul SCJU Arad, pe baza unei proceduri operationale de revizuire a ghidurilor și protocoalelor medicale, urmărindu-se următorii indicatori de performanță

- Numarul de cancere colo-rectale depistate anual
- Numarul de cancere colo-rectale depistate anual in stadii cu diagnostic precoce
- Numarul de cancere colo-rectale depistate anual in stadii cu diagnostic precoce, în urma screeningului cu imunohistotest fecal
- Numarul de cancere colo-rectale depistate anual in stadii avansate prezentate în servicii de urgență
- Numărul anual de intervenții miniminvasive din totalul intervențiilor chirurgicale
- Durata medie de spitalizare
- Numarul de zile scurs de la suspiciunea de diagnostic până în momentul începerii terapiei – regula celor 2 săptămâni.

Ghidul clinic se va revizui la nivelul SCJU Arad în anul 2023 sau oricând este nevoie, în cazul în care apar dovezi științifice noi, relevante, care să modifice major textul recomandărilor făcute.

4. Echipa de elaborare si evaluare a ghidului:

Grupul de Coordonare al Elaborării Ghidului

Coordonator echipe de redactare a ghidurilor clinice

Prof. univ. dr. Totolici Bogdan - Președinte Societatea Română de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică si Transplant hepatic, IASGO Romanian Chapter

Manager Proiect

Dr. Onel Mircea



POCU



Membrii Comisiei de elaborare al ghidului

Președinte

Conf. univ. dr. Carmen Neamțu

Membrii

Șef lucrări dr. George Ciprian Pribac

Șef lucrări dr. Mircea Șandor

Secretar

Dr. Ovidiu Puf

Consultanța grupului de dezvoltare al ghidului :

1. **Dr. Furau Emilia Sanda** – medic primar oncolog
2. **Dr. Buzatu Elena Cerasela**, Medic primar anestezie și terapie intensivă
3. **Valentina Ciucuriță** – Asistent medical principal – stomaterapeut

Comisia de Evaluare

Membrii externi ai grupului de evaluare:

1. **Academician Profesor Universitar Dr. Eugen Mircea Bratucu** - Membru titular al academiei de Științe Medicale (2009) - Coordonator metodologic al unitatii de cercetare al Institutului Oncologic « Al. Trestioreanu » bucurești, din cadrul Platformei Academiei de Științe Medicale din 2012 - Cercetător Științific gradul I din 2002 - Președinte al Societății Române de Chirurgie 2012 -2014 - Redactor sef adjunct la Revista Chirurgia (din 1995-2010) - - Președintele Comisiei Superioare de Disciplina a Colegiului Medicilor din Romania din 2012-2018 - Membru de onoare al Societății Române de Chirurgie Hepato-Bilio- Pancreatice (1992) - Membru de onoare al Societății Romane de Chirurgie Laparoscopica - Membru al Societății Europene de Chirurgie (1991) si pana in prezent - Membru al Societății Europene de Chirurgie Digestiva (1995) si pana in prezent - Membru in European Association for Endoscopic Surgery si pana in prezent - Coordonator nucleu de cercetare Academia de Științe Medicale 1993 - 2010 - Director Cercetare-Dezvoltare Institutul Oncologic București 2008 - 2010 - Președintele Comisiei de Chirurgie a Ministerului Sanatatii 1996-2002

2. **Profesor Universitar Dr. Silviu Constantinoiu, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale din România**, Președintele Comisiei de Chirurgie a Ministerului Sanatatii 2020 -prezent, Președinte al Societății Române de Chirurgie și director al Centrului de Excelență în Chirurgia Esofagului, sub auspiciile Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, de la Spitalul Clinic „Sf. Maria” din București. membru a numeroase societăți științifice atât din țară, cât și din străinătate (Eurorsugery, AFC, IASGO ESE, ISDE). Are două brevete de invenții înregistrate la OSIM și a fost primul chirurg din România care a publicat rezultatele unor cercetări asupra unor boli rare (comunicări prezentate unele și în străinătate): fibromatoza abdominală familială, hipertrofia adipoasă cervico-dorsală Madelung sau sindromul Launois-Bensaude, poliartrită paraneoplazică în cancerul gastric, litiaza biliară și cancerul colo-rectal etc. Redactor-șef al revistei „Chirurgia”.

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601





3. **Profesor Universitar Dr. Lazar Fulger, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale din România;** Honorary Member of The Serbian Medical Association, Surgical Section; director adjunct al Centrului de Chirurgie Laparoscopica si Microchirurgie a UMFT; presedinte fondator al Societatii Romane de Coloproctologie., Presedinte al Societatii de Chirurgie Digestiva Timisoara, past vicepresedinte al Societatii Romane de Chirurgie; membru al Bordului Societatii Europene de Chirurgie Endoscopica-comitetul de cercetare (EAES) (2010-2013), vicepresedinte al Asociatiei Romane de Telemedicina si Aplicatii Spatiale pentru Sanatate; presedinte de lazarfulger@yahoo.com onoare al Asociatiei Romane de Chirurgie Endoscopica (ARCE). Membru in colegiul de redactie al revistei „Surgical Endoscopy” (2010-2015) si „Chirurgia Bucuresti”, Premiul ”Iuliu Hatieganu” al Academiei Romane (2018). Presedinte al colegiului medicilor Filiala Timis (din 2007);

4. **Profesor Universitar Dr. Valeriu Șurlin** – Presedinte Societate Romana de coloproctologie, Profesor universitar, Facultatea de Medicină, Departamentul 6 Specialitati Chirurgicale I, Sef Clinica I Chirurgie, Director al Centrului de Cercetare în Chirurgie Minim-Invazivă al U.M.F. din Craiova înființat prin Decizia Senatului UMF din Craiova în 2013 • Director Departamentul VI – Specialitati Chirurgicale I din 2015, Funcții academice - Vicepreședinte al Consiliului pentru relații, cooperare și integrare academică internațională, a Senatului UMF din Craiova 2012-2016 - Președinte al Consiliului pentru relații, cooperare și integrare academică internațională, a Senatului UMF din Craiova din 2016 - Membru in Comisia Curiculara 2016- Președinte al Consiliului de Etică – 2015-2018,

5 **Profesor Universitar Dr. Adrian Maghiar** – Profesor Universitar - Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicina si Farmacie, Președinte Societatea Română de Chirurgie 2012-2014, Decan al Facultății de Medicină din Oradea

6. **Conferențiar Universitar Dr. Pantea Stelian** – Vicepreședinte Societatea Română de Chirurgie, Conferențiar Universitar Clinica II Chirurgie – Expert in chirurgie laparoscopică – organizator de cursuri în cadrul Centrului de Chirurgie Laparoscopică și microchirurgie – Pius Brânzeu- Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara

7. **Asistent Universitar Dr. Crisan Adrian** – Doctor în Medicină, medic specialist anestezie și terapie intensivă, Președinte Comisie de Etică a SCJU Arad



Grupul de coordonare al elaborării ghidului					
Nume și prenume	Grad didactic/ profesional/ expertiza	Afilieri instituțională	Funcție/ Rol în proiect	Date de contact (Email, telefon)	Conflict de interese
Totolici Bogdan Dan	Profesor universitar, Șef Secție Clinică	SCJU Arad UVVG Arad	Coordonator comisii de actualizare ghiduri clinice	totolici_bogdan@yahoo.com 0733441700	Nu sunt
Onel Alexandru Fica Mircea	Medic specialist Hematologie	SCJU Arad UVVG Arad	Manager de proiect	mirceaonel@yahoo.com 0745287538	Nu sunt
Comisia de elaborare a ghidului					
Nume și prenume	Grad didactic/ profesional/ expertiza	Afilieri instituțională	Funcție/ Rol în proiect	Date de contact (Email, telefon)	Conflict de interese
Neamțu Carmen	Conf. univ.dr., Medic primar Chirurgie generala, Competență în chirurgie oncologică	SCJU Arad UVVG Arad	Președinte comisie 6 de actualizare ghiduri clinice	carmen.neamtu@gmail.com 0723225793	Nu sunt
Pribac George-Ciprian	Șef lucrări Dr., Medic primar Anatomie patologică	SCJU Arad UVVG Arad	Membru comisie 6 de actualizare ghiduri clinice	georgepribac@gmail.com 0752038018	Nu sunt
Șandor Mircea	Manager spital, Șef lucrări Dr., Medic primar Chirurgie generala,	Universitatea Oradea, Facultatea de Medicină, Departamentul de Chirurgie, Manager Spitalul Clinic CF	Membru comisie 6 de actualizare ghiduri clinice	drims75@yahoo.com 0723157569	Nu sunt

		Oradea			
Puf Ovidiu	Medic Medicină de familie	SCJU Arad	Secretar comisie 6 de actualizare ghiduri clinice	ovidiupuf@gmail.com 0731300512	Nu sunt
Membrii consultanți ai comisiei de elaborare a ghidului					
Nume și prenume	Grad didactic/ profesional/ expertiza	Afilieri instituțională	Funcție/ Rol în proiect	Date de contact (Email, telefon)	Conflict de interese
Furău Sanda Emilia	Medic primar oncologie medicală	SCJU Arad	Consultant extern	0723541261	Nu sunt
Buzatu Cerasela	Medic primar Anestezie și terapie intensivă	SCJU Arad	Consultant extern	0749074600	Nu sunt
Ciucuriță Valentina	Asistent medical principal	SCJU Arad	Consultant extern	0725257394	Nu sunt
Membrii grupului de evaluare a ghidului					
Nume și prenume	Grad didactic/ profesional/ expertiza	Afilieri instituțională	Funcție/ Rol în proiect	Date de contact (Email, telefon)	Conflict de interese
Bratucu Eugen Mircea	Academician Prof. Univ. Dr. Medic primar chirurgie generală	Membru titular Academia de Științe Medicale	Evaluator extern	0740971055	Nu sunt
Constantino iu Silviu	Prof. Univ. Dr. Șef Secție Clinică Medic primar chirurgie generală	Membru corespond Academia de Științe Medicale	Evaluator extern	0722637810	Nu sunt
Lazăr Fulger	Prof. Univ. Dr. Medic primar chirurgie generală	Membru corespond Academia de Științe Medicale	Evaluator extern	0722356221	Nu sunt



UNIUNEA EUROPEANĂ



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Șurlin Valeriu	Prof. Univ. Dr. Șef Secție Clinică Medic primar chirurgie generală	Facultatea de Medicină, UMF Craiova, SCJU Craiova	Evaluator extern	0740182346 vsurlin@gmail.com	Nu sunt
Adrian Maghiar	Prof. Univ. Dr. Șef Secție Clinică Medic primar chirurgie generală	Universita tea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie	Evaluator extern	0733050733 amaghiar@uoradea.ro	Nu sunt
Pantea Stelian	Conf. Univ. Dr. Vicepreședint e Societatea Română de Chirurgie	UMF Timisoara SCJU Timisoara	Evaluator extern	0722356233	Nu sunt
Crisan Adrian	Asistent Universitar Dr. ATI	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	adriancrisan74@yahoo.com 0722 842 370	Nu sunt
Mercea Simona	Asis. Univ. Medic Medicina Interna I	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	0746 383 454 simonamercea19@gmail.com	Nu sunt
Furau Gheorghe	Conf. Univ. Dr., Șef Secție Clinică Medic primar obstetrică- ginecologie	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	0722483640	Nu sunt
Furau Cristian	Șef lucrări Dr., Medic specialist obstetrică- ginecologie	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	cristianfurau@gmail.com 0722981369	Nu sunt
Maris Mariana	Sef Lucrari Dr. Șef Secție Clinică , Medic	SCJU Arad	Evaluator random	sorela2002@gmail.com 0726 698 450	Nu sunt

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601



	primar psihiatrie				
Piros Ligia	Sef Lucrari Dr., Medic primar Psihiatrie	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	diana_ligia2000@ya hoo.com 0742194236	Nu sunt
Hreniuc Cătălin	Sef Lucrari Dr. Șef Secție Clinică Medic specialist neurologie	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	cata_hr@yahoo.com 0744 893 921	Nu sunt
Amza Oana	Sef lucrări Dr., Șef Laborator Medic primar radiologie- imagistică medicală	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	oanaamza@hotmail. com 0735 906 048	Nu sunt
Burlea Amelia	Asistent universitar Medic primar, Șef Serviciu, Anatomie Patologica	SCJU Arad	Evaluator random	ameliaburlea@yaho o.com 0742352267	Nu sunt
Onel Cristina	Asistent universitar Medic specialist obstetrică- ginecologie,	SCJU Arad UVVG Arad	Evaluator random	onelcristina@yahoo. com 0744908886	Nu sunt
Putin Ramona	Medic primar radiologie- imagistică medicinală	SCJU Arad	Evaluator random	ramonaputin@yahoo .com 0722988005	Nu sunt
Fruja Ioana	Medic primar radiologie- imagistică medicinală	SCJU Arad	Evaluator random	0745648841 frujad@yahoo.com	Nu sunt
Repolski Erika	Medic primar pneumologie	SCJU Arad	Evaluator random	repolski@yahoo.co m 0740 132 154	Nu sunt
Pop- Moldovan	Sef Lucrari Dr. Șef Secție	SCJU Arad	Evaluator random	0722697748 ppmldvn68@yahoo.	Nu sunt



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Adina	Clinică Medic primar Cardiologie	UVVG Arad		com	
Dr. Darabantiu Dan	Medic primar Cardiologie	SCJU Arad	Evaluator random	ddarabantiu@yahoo. com 0726307842	Nu sunt

5.Aspecte administrative

Tipul și profilul spitalului

Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad a fost înființat în 1980. Este Spital Clinic din anul 2004, iar din 15.06.2011 conform HG.359/2011 și conform dispoziției Consiliului Județean Arad nr. 586/10.06.2011 noul Spital Clinic Județean de Urgență Arad a rezultat din comasarea celor trei spitale arădene, deservind populația județului Arad. Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad este clasificat în **categoria II**, conform Ordinului MS nr. 420/13.05.2011 privind clasificarea provizorie până la data de 31.12.2011 a Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad (1), și asigură asistență medicală de specialitate, preventivă, curativă, de urgență, de recuperare și de îngrijiri în caz de graviditate și maternitate precum și a copiilor și nou-născuților.

Spitalul colaborează cu Ministerul Sănătății, Consiliul Județean Arad, Primăria Arad, CJAS Arad, DSPJ Arad, Ordinul Asistenților Medicali Generaliști, Moașelor și Asistenților Medicali Arad, Colegiul Medicilor Arad și Sindicatul Sanitas Arad.

Caracteristicile populației deservite

Populația județului Arad, arondată pe o suprafață de 5.363,1 km², numără 597.439 persoane la nivelul anului 2008: în mediul rural 157.005, iar în mediul urban 440.434, dintre care 307.056 femei și 290.383 bărbați. Conform recensământului efectuat în 2011, populația municipiului Arad se ridică la 159.074 de locuitori, în scădere față de recensământul anterior din 2002, când se înregistraseră 172.827 de locuitori (2).

Structura spitalului

Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad prezintă o structură **organizatorică dinamică**, modificată în funcție de condițiile epidemiologice actuale impuse de pandemia COVID 19, centrată pe următoarea componență:

- 1,318 de paturi pentru spitalizare continuă din care 1,053 sunt alocate secțiilor / compartimentelor de tip acut, 166 sunt alocate secțiilor / compartimentelor de tip cronic, 30



sunt alocate secțiilor / compartimentelor de tip îngrijiri paliative și 69 sunt alocate secțiilor / compartimentelor de terapie intensivă / terapie acută / UTIC;

- 27 de specialități în spitalizare de zi;
- 27 de specialități în ambulatoriul integrat al spitalului;
- două tipuri de servicii paraclinice.

La nivelul spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, exista toate specializările pentru formarea echipei multidisciplinare de bază necesare tratamentului individualizat al cancerului colorectal propus de actualul ghid și anume :

- Chirurgi specialiști – inclusiv cu competență în chirurgia oncologică, hepatică, sau toracică
- Medic oncolog;
- Radiolog cu experiență în patologia sistemului digestiv;
- Anatomo-patolog;
- Gastroenterolog cu competență în colonoscopie;
- Asistent medical specializat în îngrijirea pacienților cu colostoma stomaterapeut;
- Specialist în îngrijiri paliative;
- Coordonator al echipei;
- Asistență administrativă (inclusiv manager de date).
- Coordonator de studii clinice sau asistent medical de cercetare

care din păcate nu au avut însă, un protocol clar de colaborare bazat pe un ghid actualizat național de management al pacientului chirurgical și care vor putea aplica protocolul de implementare bazat pe dovezi științifice și grade de recomandare – constituit ca și principalul rezultat al Proiectului cofinanțat din Programul operațional Capital Uman 2014-2020 „Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical” POCU/9.4/8/109601 de către comisia 6 de scriere a ghidurilor clinice.

Echipa multidisciplinara ar trebui însă extinsă cu :

- Radiolog intervențional;
- Dietetician;
- Psihiatru/psiholog clinic;
- Asistent social;
- Genetician;
- Medic specialist în screening.

a căror cooptare ar fi deosebit de benefică obținerii celor mai bune rezultate în tratamentul personalizat al cancerului colo-rectal



6. Rezumat –

Ghidul clinic intitulat „Managementul chirurgical al neoplasmului colo-rectal” este o inițiativă care servește drept referință în domeniul plin de provocări, al tratamentului optim, personalizat al cancerului colo-rectal.

Ghidul a fost finanțat printr-un proiect cofinanțat din *Programul Operațional Capital Uman (POCU) 2014-2020 Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical POCU/9.4/8/109601* – beneficiar Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, ghidul fiind redactat în mai multe etape, în perioada 1 octombrie 2018 – 10 mai 2021

Această elaborare își propune în fapt, să clarifice numeroasele evoluții recente privind managementul multidisciplinar al cancerului colorectal și să ofere legături cu publicațiile relevante, actualizând ghidurile actuale interne și internaționale:

1. Recomandările Societății Europene de Oncologie Medicală (**ESMO**) pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea post terapeutică, în afecțiunile oncologice.- Actualizare după ediția Annals of Oncology 2009; Vol 20, Supplement 4.Revista oficială a Societății Europene de Oncologie Medicală și a societății Japoneze de Oncologie Medicală Revista Publicată de Oxford University Press, Great Clarendon Street Oxford OX2 6DP, UK.
2. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer – Version2.2021 – January 21 -2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
3. Rectal cancer: **ESMO** Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up+ - Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017
4. **Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018** <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-018-4844-y>
5. **Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) Pages: 1-97 July 2017** <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/14631318/2017/19/S1>
6. Cancer colorectal: Ghid pentru pacienți Informații pentru pacienți bazate pe ghidurile de practică clinică ESMO – versiunea 2015 ESMO - ACF-Cancerul-Colorectal-Ghid-Pentru-Pacienti.pdf

Cancerul colorectal este al treilea cel mai frecvent cancer diagnosticat și ocupa locul patru ca mortalitate legata de cancer la nivel mondial [1]. Incidența estimată pentru anul 2018 este de peste 140.000 de cazuri noi și cu mortalitate de peste 50.000 anual în Statele Unite [2],iar în Marea Britanie în 2015 este de 41 804 de cazuri diagnosticate [2]. În România, mortalitatea medie este 6347 decese anual (perioada 2013-2016), iar în județul Arad, incidenta cancerului colorectal este,



în medie de 237 cazuri noi diagnosticate anual (perioada 2013-2016).

Supraviețuirea a crescut în ultimii 30 de ani ca urmare a introducerii programelor de screening și dezvoltării de noi agenți țintă. Totuși, supraviețuirea relativă la 5 ani, a cancerului colo-rectal rămâne de doar 68%, necesitând dezvoltarea unor tratamente mai noi și eficiente [3].

Nevoia de rezolvare a acestor cerințe necesită formularea în clar a anumitor întrebări științifice, și anume:

Care sunt mecanismele etio-patogenetice ale cancerului colo-rectal ?

- Care sunt modalitățile de prevenire a cancerului colo-rectal ?
- Care este cea mai eficientă metodă de screening a cancerului colo-rectal?
- Care sunt elementele de diagnostic ale cancerului colo-rectal?
- Care sunt tipurile de intervenții chirurgicale necesare fiecărui stadiu evolutiv al cancerului colo-rectal.?
- Care sunt instrumentele de îmbunătățire a rezultatelor operatorii în cazul cancerului colo-rectal?
- Care este terapia neoadjuvantă/ adjuvantă în funcție de tipul cancerului colo-rectal ?
- Cum se poate influența calitatea vieții, evoluția la distanță, și rata de supraviețuire?
- Cum se modifică abordarea multidisciplinară a cancerului colo-rectal în contextul pandemiei COVID 19.

Ghidul de față prezintă cele mai recente răspunsuri la întrebările enunțate sub formă de **recomandări** cu diverse grade în funcție de ierarhizarea puterii dovezilor, adresându-se medicilor din diferite specialități chirurgie generală, gastro-enterologie, radiologie, oncologie medicală, anatomo-patologie, îngrijiri paliative, medicină de familie, fiind benefic și oportun, respectând drepturile statuate ale pacienților și nelezând în niciun fel interesele acestora.

Autorii consideră că acest ghid va putea oferi un cadru potrivit pentru clinicieni și medici de familie, în vederea realizării unui tratament medical individualizat și a creerii de oportunități de direcționare a cercetării și dezbaterilor viitoare într-un domeniu cu evoluție rapidă, atât din punct de vedere al dezvoltării tehnologice cât și a percepțiilor și așteptărilor pacienților noștri. Ghidul își propune o **abordare multimodală** care să cuprindă atât preocupările specialiștilor în ceea ce privește prevenția și diagnosticul precoce, cât și așteptările pacienților cu cancer colorectal în stadiu incipient, avansat, recurent sau metastatic, în vederea aplicării terapiei individualizate bazată pe biologie moleculară și a ultimilor descoperiri tehnologice în domeniul chirurgiei clasice sau minim invazive.

BIBLIOGRAFIE

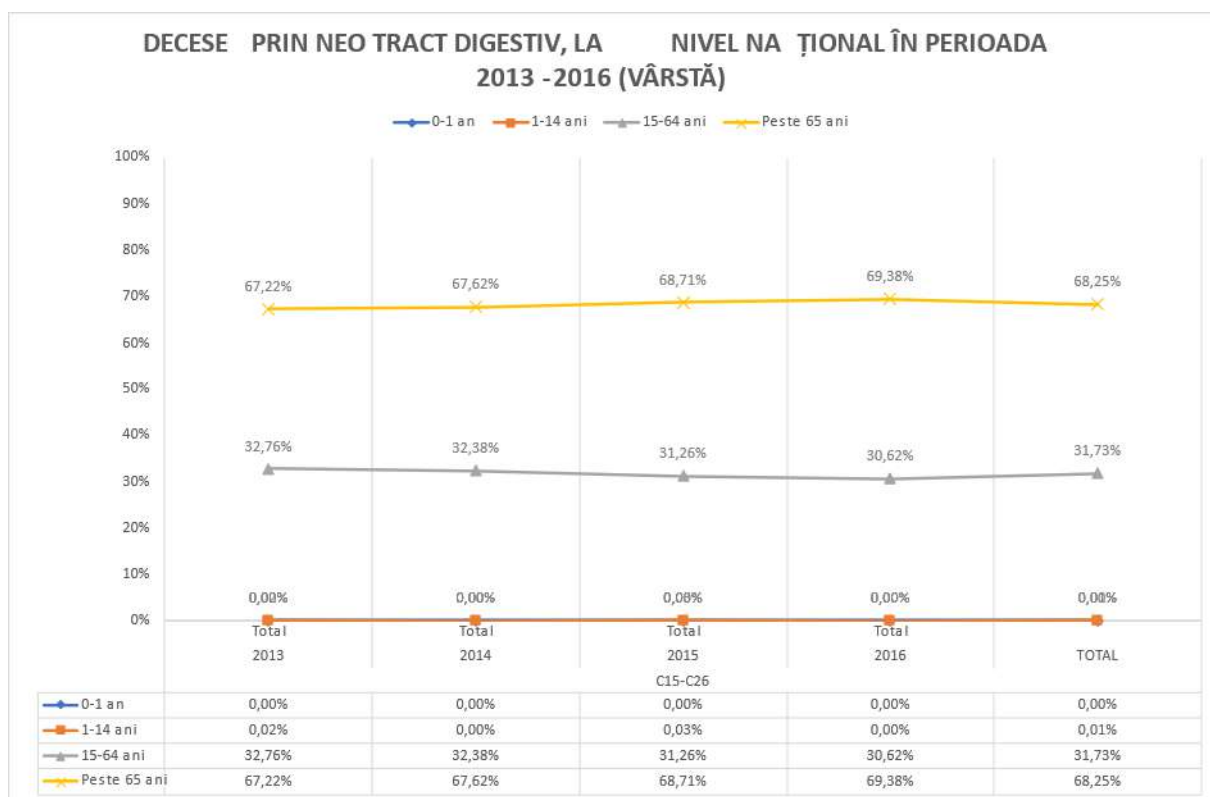
1. Cancer Research UK (2015). Cancer incidence and mortality in the UK for the 10 most common cancers. London: Cancer Research UK.
2. Torre, L.A.; Bray, F.; Siegel, R.L.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Jemal, A. Global cancer statistics, 2012. CA. Cancer J. Clin. 2015, 65, 87–108.
3. Hanly, P., Soerjomataram, I., and Sharp, L. (2015). Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. Int. J. Cancer 136 (4): E136–E145.

B. Managementul chirurgical al cancerului colo-rectal

1.Introducere

Cancerul colorectal (CRC) este al treilea cel mai frecvent cancer diagnosticat și ocupa locul patru ca mortalitate legata de cancer la nivel mondial [1]. Incidența estimată pentru anul 2018 este de peste 140.000 de cazuri noi și cu mortalitate de peste 50.000 anual în Statele Unite [2], iar în Marea Britanie în 2015 este de 41 804 de cazuri diagnosticate [2]. În România, mortalitatea medie este 6347 decese anual (perioada 2013-2016), iar în județul Arad, incidența cancerului colorectal este, în medie de 237 cazuri noi diagnosticate anual (perioada 2013-2016) (Tabel 1.)

Tabel 1. Decese la nivel național conform Institutului Național de Statistică



Supraviețuirea a crescut în ultimii 30 de ani ca urmare a introducerii programelor de screening și dezvoltării de noi agenți țintă. Totuși, supraviețuirea relativă la 5 ani, a cancerului colo-rectal rămâne de doar 68%, necesitând dezvoltarea unor tratamente mai noi și eficiente [3].

De remarcat, în rândul pacienților care suferă intervenții chirurgicale curative pentru cancer colo-rectal, aproximativ o treime vor experimenta recurența bolii subliniind importanța dezvoltării biomarkerilor pentru a identifica potențialii pacienți care să beneficieze de intensificarea tratamentului postoperator [4]. Supraviețuirea estimată la 5 ani în cadrul metastazării este de numai 13% [5].

CCR poate fi considerată principala cauză a mortalității legate de cancer în țările dezvoltate, atât pentru bărbați, cât și pentru femei, ceea ce a dus la o pierdere estimată a costurilor de productivitate datorată mortalității premature în Europa de 6 miliarde de euro în 2008 [6,7], reprezentând astfel o povară economică semnificativă pentru industria medicală și pentru societate în ansamblu. Contrastul spectaculos dintre ratele din lumea dezvoltată și cele observate în populațiile rurale, cu venituri mici subliniază rolul central al stilului de viață.

Pentru abordarea unitară a cancerului colo-rectal este importantă pe lângă înțelegerea datelor statistice, și înțelegerea modificărilor genetice care cauzează apariția cancerului, care nu poate fi considerat doar o boală, ci un cumul de afecțiuni care se manifestă la nivelul întregului organism. Astfel, modificările care au loc la nivelul genelor, pot cauza funcționarea defectuoasă a celulelor, cauzând astfel creșterea și diviziunea celulară anormală, sau împiedicarea apoptozei fiziologice.

Factorii de risc asociați cu o incidență crescută a cancerului colo-rectal includ vârsta înaintată, sexul masculin, stilul de viață, bolile inflamatorii intestinale și antecedentele personale de cancer colo-rectal. Este în cea mai mare parte sporadică, deși aproximativ 20-30% dintre pacienți sunt purtători de mutații moștenite [8,9].

2. Prevenție

Factorii implicați includ obezitatea, lipsa exercițiilor fizice, lipsa expunerii la soare și generarea asociată a vitaminei D, consumul crescut de carne, în special carnea roșie, lipsa de fructe și legume dietetice din alimentație și reducerea timpului de tranzit asociat lipsei de fibre (tabel 2.) [5]. Carbohidrații nedigerabili, de asemenea cunoscuți ca fibre fermentabile sau amidon rezistent, evită digestia în intestinul superior fiind inaccesibile sau într-o formă cristalină și sunt fermentate de bacterii intestinale în acizi grași cu lanț scurt anti-neoplazici, în special butiric.

Tabel 2 Asocierea dintre factorii de risc din mediul înconjurător, stilul de viață și cancerul colorectal

Factori de mediu și stilul de viață	Risc relativ	Intervale de încredere 95%
Boli inflamatorii intestinale	2,93	1,79–4,81
Index masă corporală1	1,10	1,08–1,12
Fumat 2	1,06	1,03–1,08
Consum de fructe 3	0,85	0,75–0,96
Activitate fizică4	0,88	0,86–0,91
Consum de carne roșie5	1,13	1,09–1,16
Consum de legume6	0,86	0,78–0,94

- 1 Risc asociat cu 8 kg/m² creștere a indexului de masă corporală.
- 2 Risc asociat cu 1 pachet pe zi timp de 5 ani.
- 3 Risc asociat cu 3 consumuri/zi.
- 4 Risc asociat cu creșterea cu 2 deviații standard.
- 5 Risc asociat cu 5 consumuri/săptămână.
- 6 Risc asociat cu 5 consumuri/zi.

În timp ce studiile randomizate privind modificările dietetice au fost dezamăgitoare [6], puțini contestă importanța efectelor benefice combinate de a face exerciții regulate, de preferință în aer liber, evitarea obezității, o dietă bogată în fructe și legume proaspete cu accent pe carne albă ca surse de proteine animale. De asemenea, este clar că majoritatea populației occidentale se luptă să reacționeze pozitiv la astfel de sfaturi, iar prevenirea trebuie să se bazeze, de asemenea, pe intervenții.

Recomandare grad C

Accesibilitatea colonului pentru examinarea și eliminarea polipilor și a carcinoamelor într-un stadiu precoce este o abordare dovedită pentru evitarea complicațiilor la o mare parte a cazurilor de cancer colo-rectal. Endoscopia sistematică, bazată fie pe vârsta pacienților, fie pe o dovadă a pierderilor oculte de sânge, reprezintă suportul răspunsului la sănătatea publică. A existat un interes pe termen lung în strategiile specifice bazate pe oferirea unei supravegheri periodice și/sau chirurgie profilactică, abordări care au dat un impuls adăugat prin revoluția genomică, care permite testarea moleculară a indivizilor asimptomatici și selectarea celor cu cel mai mare risc.

Recomandare grad A

Un al doilea accent a fost pus pe posibili agenți de chimio-prevenție adecvați pentru utilizarea pe termen lung. Atenția s-a concentrat asupra agenților antiinflamatori, în special a aspirinei și a inhibitorilor selectivi ai COX2, deși există, de asemenea, interesul în utilizarea DFMO (eflornitină), care suprimă producția de poliamină prin inhibarea decarboxilazei de ornitină.

Recomandare grad C

Arhitectura genetică a cancerului colorectal

Un număr mic de sindroame monogenice reprezintă aproximativ 3-5% din cancerul colorectal. În mod tradițional, restul sunt împărțite în "familiale" și "sporadice". Aceasta este o dihotomie falsă, întrucât unele dintre cazurile familiale sunt pur și simplu întâmplătoare, în timp ce multe dintre cazurile izolate au o predispoziție genetică, declanșată de obicei de o combinație de factori de mediu și șanse sau sunt pur și simplu stochastice. Studiile gemenilor care compară concordanța (ambii afectați) în gemeni monoziagoți sau identici, comparativ cu gemenii diziziagoți sau fraterni, sugerează un factor ereditar în jur de 30%. Acest procent ar trebui să fie considerat ca fiind o fracțiune din totalul factorilor de risc care acționează asupra întregii populații. Se poate considera că fiecare fracțiune poate conține un amestec de cauze genetice și de mediu, care variază

în funcție de cantitate. Cei cu o rudă de gradul întâi afectată vor avea o mai mare probabilitate, în medie, să aibă o contribuție genetică crescută, reflectată într-o șansă și mai mare de a afecta o altă rudă.

Mutațiile și variantele genetice

Factorii genetici de risc identificați se află între cele două extreme: mutații rare cu penetrare ridicată, care cresc riscul pentru sindroamele ereditare și variante genetice comune care conferă efecte individuale mici [8]. Până în prezent, au fost identificate 14 gene implicate în sindroamele cancerelor colorectale (**Tabelul 3**), începând cu descoperirea genei APC (Adenomatous polyposis coli) la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială (FAP). Ulterior, omologii umani ai genei MMR (MLM1, MSH2, MSH6 și PMS2) au fost identificați prin clonare și au fost studiați inițial în bacterii și drojdii [8]. Aceste gene au fost implicate în pacienții cu sindrom Lynch. În plus, mutațiile în genele STK11, BMPR1A, SMAD4 și PTEN predispun la o frecvență ridicată a hamartoamelor intestinale cu potențial malign.

Mutațiile la capetele 5' sau 3' ale genei APC pot determina un sindrom polipozic mai puțin profund numit FAP atenuat (AFAP), în care pacienții au un risc mediu de cancer de aproximativ 70% și o vârstă de debut întârziată (media 56 ani); variante patologice în gena MUTYH au fost identificate ca factori genetici ai unui sindrom de polipoză adenomatoasă. Mutațiile în ambele alele ale genei MUTYH conduc la o formă recesivă de polipoză adenomatoasă cunoscută ca și polipoză asociată MUTYH (MAP), unde pacienții au un risc mediu de cancer de 80% din timpul vieții, iar majoritatea cazurilor de pacienți caucasieni implică una sau ambele alele.

Mutațiile liniei germinale în domeniile de corectare a două polimeraze ADN (POLE și POLD1) conduc la obținerea unui număr mare de mutații somatice (tumorile hiper-mutante) și sunt cunoscute ca polipoză asociată corectării polimerazei. Cea mai recentă adăugare la lista de polipoze implică o gena rară de endonuclează, NTHL1, care conduce la acronimul propus NAP.

Cancerul colorectal familial de tip X (FCCTX) este un termen confuz conceput pentru a descrie presupusele forme autozomal dominante ale cancerului de colon non-polipozic. În mod tradițional, termenul "familial" se referă la maladii recesive, în timp ce litera "X" implică o genă pe cromozomul X. În practică, studiile nu au reușit să identifice trăsăturile dominante presupuse, ducând la concluzia că s-au descoperit cele mai multe, dacă nu toate formele monogenice ale bolii [8].

Studiile privind legăturile de familie au avut succes în identificarea mutațiilor cu o mare penetranță, dar au o putere statistică limitată pentru a identifica variante genetice comune (cum ar fi polimorfisme cu un singur nucleotid sau SNP) cu efecte mai slabe, după cum susțin Risch și Merikangas [10]. Având în vedere prevalența lor mai mare în populație, mutațiile și variantele cu penetrație scăzută pot contribui la ereditatea generală a bolii. Odată cu apariția unor platforme de genotipare cu capacitate mare de administrare, care pot genotipa până la un milion de SNP, s-au efectuat mai multe studii de asociere la nivelul genomului (GWAS) pentru a identifica variante asociate riscului cancerului colo-rectal sporadic. (*Tabel 3*).

Tabel 3. Genele cu mutații predispozante în cancerul colorectal familial.

Gena	Sindrom ereditar	Vârsta de debut (ani)	Mecanism/ Funcția biologică*
APC	FAP, AFAP	34–43	Calea semnalizării Wnt
MUTYH	MAP	48–56	Reparare prin excizie bază
hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2, EPCAM	Sindrom Lynch	44–56	Reparare discordanță
PTEN	Sindrom Cowden (include sindrom BRR)	<50 (BRR debut pediatric)	Factor de reglare negativ a semnalizării metabolice
STK11	PJS	65	Tumourosupresor
GREM1, 15q13 locus	HMPS	48	Calea semnalizării TGFβ/BMP
BMPR1A	HMPS, juvenil Sindrom polipozic	48, 42	Calea semnalizării TGFβ/BMP
MADH4/ SMAD4	Sindrom polipozic juvenil	42	Calea semnalizării TGFβ/BMP
POLE, POLD1	Oligopolipoză sau polipoză asociată polimerazei de corectare	23–80	Reparare ADN

*Multe din aceste căi de semnalizare interacționează la multiple nivele și nu sunt neapărat independente una de cealaltă în cadrul mecanismelor biologice.

AFAP, polipoză adenomatoasă familială atenuată; BMP, proteina osoasă morfogenică; BRR, sindromul Bannayan - Ruvalcaba - Riley; FAP, polipoza adenomatoasă familială; HMPS, sindromul de polipoză mixtă ereditară; MAP, polipoză asociată MUTYH; PJS, sindrom Peutz-Jeghers; TGFβ, factor de creștere transformant β.

Sursa: Adaptat după Peters et al. 2015 [9].

Până în prezent, studiile GWAS au identificat peste 40 de loci independenți, cu o frecvență a alelelor minore variind de la 4% la 9% și rata de șanse (OR) pe alela de risc cuprinsă între 1,04 și 1,56. Deși majoritatea SNP asociate în mod obișnuit cu risc cancer colo-rectal sunt prezente în regiunea intergenică, multe kilobaze (kb) de la cea mai apropiată genă, apropierea lor de genele candidate a implicat multe gene și căi legate de carcinogeneza cancerelor colorectale cunoscute. În plus, studiile GWAS au identificat SNP-urile în regiuni care nu conțin nici o genă candidată

cunoscută (de exemplu, CDKN1A, EIF3H, TPD52L3, ITIH2, LAMA5 și LAMC1) și SNP cu efectele genelor legate de sindroamele ereditare.

Este important de observat că, deși este tentant să se conecteze cea mai probabilă genă candidată cu SNP-urile recent identificate din studiile GWAS, studiile funcționale pentru majoritatea SNP-urilor nu au fost efectuate. În acest sens, studiile funcționale au fost efectuate doar pentru o parte a SNP-urilor.

Identificarea factorilor genetici din spatele sindroamelor de penetrare înaltă a condus la supravegherea, diagnosticarea și gestionarea mai eficientă a bolilor, pentru pacienți și pentru familiile acestora. În schimb, deși variantele comune sunt asociate cu efecte mai slabe, aceste variante ar putea permite o predicție mai precisă a riscului pentru un individ din populație și pot modifica riscul de cancer colo-rectal la persoanele cu sindroame ereditare [9]. Mai recent, subclasificarea și testarea cancerelor colorectale sporadice se efectuează pe baza profilului de exprimare a genei tumorale. Un consorțiu internațional a definit un sistem de subclasificare prin punerea în comun a datelor din 18 seturi de date a cancerelor colorectale cuprinzând un număr total de 4151 de pacienți; au fost identificate patru subtipuri moleculare consensuale (CMS), fiecare având o semnătură unică de exprimare a genei și figuri distinctive [11]. Din întregul set de date, 14% dintre tumori au prezentat semnătura pentru CMS1 (imunitate instabilă microsatelită), unde tumorile au fost hiper-mutate, hiper-metilate și au crescut expresia genelor asociate cu infiltrate imune difuze și căi de evaziune imună; 37% dintre tumori au prezentat semnătura pentru CMS2 (canonic), unde tumorile au fost marcate prin activarea semnalizării Wnt și MYC; 13% din tumori au prezentat semnătura pentru CMS3 (metabolic), în cazul în care tumorile au avut dereglarea metabolică; și 23% din tumori au prezentat expresie pentru CMS4 (mezenchimale), unde tumorile au activat TGFβ, invazia stromală și angiogeneza (Tabelul 3) [11].

Table 3 Consensul subtipurilor moleculare de cancer colorectal cancer bazat pe profilul expresiei genice.

CMS 1 MSI Imun	CMS 2 Canonic	CMS 3 Metabolic	CMS 4 Mezenchimal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP crescut, hipermutație	SCNA crescut	Status MSI mixt, SCNA scăzut, CIMP scăzut	SCNA crescut
Mutații BRAF		Mutații KRAS	
Infiltrare imună și activare	WNT și activare MYC	Dereglare metabolică	Infiltrare stromală, activare TGF-β, angiogeneză
Supraviețuire scăzută după recidivă			Fără recidivă și supraviețuire globală

CIMP, CpG island methylator phenotype; CMS, consens subtipuri moleculare; MSI, instabilitate microsatelitară, SCNA, somatic copy number alterations.

Sursa: Adaptat după Guinney et al. 2015 [10].

Recomandare grad A

Profilul tumoral CMS1 este observat în mod obișnuit în cazurile de cancer de sindrom Lynch cu hiper-mutație și activare crescută a căilor imune-conexe, cuprinzând ceea ce anterior a fost denumit mutația sau calea de reparare a neconcordanței ADN [2,11]. Modelul CMS2, cunoscut anterior drept calea de instabilitate cromozomială (CIN) sau "supresor", este calea urmată de cancerule rezultate din FAP datorită pierderii funcției în gena APC.

CMS1: sindromul Lynch și calea defectului de reparare a defectului ADN

Defectele căii MMR sunt observate în aproximativ 15-20% din cancer colo-rectal sporadice, unde tumorile sunt caracterizate prin rate de mutație ridicată, de 100 până la 1000 ori mai frecvente în comparație cu celulele normale, afectând în principal secvențele microsatelitare [12,13]. Aceasta se datorează inactivării genelor MMR care sunt necesare pentru replicarea post-ADN de reparare a bazei de nepotrivire. În total, există șapte gene MMR care codifică proteinele funcționale pentru a efectua repararea nepotrivirilor: hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 și hPMS2 [2,12,14]. În cazul tumorilor sporadice, se observă inactivarea epigenetică a hMLH1 datorată metilației și, mai puțin frecvent, mutația în hMSH6 [16]. În schimb, mutația în germline în genele hMLH1 și hMSH2 conduce la forma ereditară a cancerului colo-rectal, cunoscut anterior sub denumirea de cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC) și redenumită acum sindromul Lynch, care reprezintă 2 - 4% din toate cazurile CRC [16,17]. În ambele tumori sporadice și ereditare cu deficiență MMR, se observă mutații în secvențele repetate ale mononucleotidelor sau dinucleotidelor în regiunile funcționale ale genelor supresoare tumorale cum ar fi TGFpR2, BAX și IGF2R și tăcerea epigenetică a unui număr de gene funcționale în mod normal [2, 12].

CMS2: FAP și calea de instabilitate cromozomială

CIN este cel mai frecvent tip de instabilitate genomică observată în 80-85% din tumori; se presupune că urmează modelul Fearon și Vogelstein de cancerigeneză [12,18]. Modelul liniar a sugerat că evenimentele genetice specifice au fost corelate cu evoluția morfologiei țesuturilor. În cancerule cauzate de CIN, se observă mutații rare de inactivare în genele implicate în stabilitatea cromozomilor în timpul replicării [2,19]. Acest lucru duce la pierderea fizică a unei copii de tip sălbatic a genelor supresoare tumorale, cum ar fi APC, P53 și SMAD4 și amplificarea funcției de oncogene cum ar fi KRAS [2,12]. Mai mult, tumorile CIN conțin o frecvență înaltă a dezechilibrului alelic, cel mai frecvent pe cromozomii 5q, 8p, 17p și 18q [2,12].

În prezent sunt recomandate două strategii principale de prevenire: modificări ale stilului de viață care afectează factorii de risc pentru cancerul colo-rectal, în populația generală și supravegherea și depistarea precoce a leziunilor pre-neoplazice sau neoplazice în colon, în cohorte de populație care conțin sindroamele cancerului colo-rectal ereditare sau bolile inflamatorii intestinale (IBD) [20]. Dovezile privind aplicarea lor pentru reducerea incidenței și a mortalității asociate cancerului colo-rectal rezultă din studii controlate randomizate sau din orientări din partea organismelor științifice.

Modificări ale stilului de viață și utilizare a aspirinei

Recomandare grad C

În ultimele două decenii, s-a demonstrat că utilizarea pe termen lung a aspirinei și a altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) reduce riscul de cancer colo-rectal în studiile epidemiologice și studiile controlate randomizate [21]. Aspirina este larg recomandată pentru efectele sale antiplachetare și antiinflamatoare; totuși, în 1988, primele dovezi epidemiologice privind scăderea riscului de cancer colo-rectal cu 42% și respectiv 51% la bărbați și femei care luau aspirină au fost observate într-un studiu de caz bazat pe populație [22]. În 2011, rezultatele studiului randomizat controlat CAPP2 la purtătorii de sindrom Lynch au arătat că pacienții care au luat aspirină 600 mg pe zi timp de cel puțin doi ani au prezentat o reducere cu 60% a riscului de cancer colo-rectal comparativ cu grupul placebo, patru ani de urmărire (raportul de risc [HR] 0,41, interval de încredere 95% [CI] 0,19-0,86, $p = 0,02$; incidență raportul de rată [IRR] 0,37, CI 95% 0,18-0,78, $p = 0,008$) [23]. Deși reducerea riscului a fost demonstrată la utilizarea a 600 mg/zi de aspirină, această doză nu poate fi prescrisă la populația generală, deoarece este asociată cu o toxicitate gastrointestinală mai ridicată, făcându-l astfel neatractivă pentru chemoprevenție. În 2013, un studiu observațional de urmărire a unui studiu controlat, randomizat, Studiul privind sănătatea femeilor, a arătat o reducere a cancerului colo-rectal cu 20% în grupul care a luat aspirină alternativă de 100 mg în comparație cu grupul placebo, cu efect începând cu 10 ani după randomizare (HR 0,80, CI 95% 0,67-0,76, $p = 0,021$) [24]. Astfel, efectul chimiopreventiv al aspirinei este observat la doza antiplachetară tradițională acum, deși durează mai mult pentru a obține beneficiul chemopreventiv.

Deoarece adenoamele colorectale sunt precursorii majorității cancerului colo-rectal, efectul chemopreventiv al aspirinei este probabil să fie observat în adenoame pe măsură ce acestea se formează în timpul transformării neoplazice a celulelor sănătoase în celulele canceroase. Două studii randomizate controlate la pacienți de etnie europeană și japoneză cu FAP nu au evidențiat o reducere semnificativă a numărului de polipi, dar au arătat o reducere a mărimii medii a polipului la pacienții randomizați la aspirină comparativ cu placebo [25,26]. Meta-analiza suplimentară a patru studii randomizate controlate care au evaluat prevenirea secundară a adenoamelor colorectale sporadice cu aspirină au arătat reducerea riscului de 17% și 28% pentru dezvoltarea adenoamelor (RR 0,83, 95% CI 0,72-0,96, $p = 0,012$) și leziuni avansate raportat RR 0,72, CI 95% 0,57-0,90, $p = 0,005$), respectiv [27]. În plus față de dovezile din studiile controlate, meta-analiza a cinci studii observaționale, dintre care două s-au axat pe cancerul colo-rectal, au arătat o reducere de 31% a riscului de metastaze la distanță cu utilizarea regulată a aspirinei % CI 0,57-0,83, $p < 0,0001$), dar nu a fost observată o reducere a riscului pentru cancerul cu răspândire regională (combinat OR 0,98, CI 95% 0,88-1,09, $p = 0,71$) [21]. În plus, utilizarea regulată a aspirinei a fost asociată cu o reducere cu 74% a riscului de metastaze ulterioare la pacienții cu cancer colo-rectal fără metastaze la momentul diagnosticului inițial (HR 0,26, 95% IC 0,11-0,57, $p = 0,0008$) și reducerea riscului suplimentar - 87% din metastazele ulterioare la pacienții aflați încă în tratament la momentul diagnosticului (HR 0,13, 95% IC 0,03-0,56, $p = 0,007$) [28]. În cele din urmă, utilizarea aspirinei a fost asociată cu o reducere cu 50% a riscului de deces datorat cancerului la pacienții cu adenocarcinom fără metastaze la diagnosticul inițial (HR 0,50, CI 95% CI 0,34-0,74, $p = 0,0006$) [29]. Astfel, există dovezi convingătoare că aspirina trebuie prescrisă pentru profilaxia și

terapia adjuvantă la pacienții cu risc crescut de cancer colo-rectal. Mecanismul biologic de acțiune și chemoprevenție personalizată cu aspirină sunt discutate mai jos.

Chemoprevenție personalizată cu aspirină

Recomandare grad C

Deoarece carcinogeneza colorectală are loc printr-o serie de căi biologice complexe, fiecare cu variante de linie germinală și mutații somatice care afectează sensibilitatea la cancerogeneză, se poate presupune că aceste variante genetice modulează eficacitatea chemopreventivă a aspirinei. Într-adevăr, acest lucru s-a dovedit prin dovezi provenite din studii de caz-control și studii randomizate controlate atât la populațiile generale, cât și la cele predispușe genetic.

Doză și durată

În cel mai mare studiu controlat, randomizat, la pacienții purtători ai sindromului Lynch, efectul protector al tratamentului cu aspirină de 600 mg pe zi a fost aparent la cinci ani după randomizare [23]. În schimb, o urmărire pe termen lung a singurului studiu randomizat, randomizat, cu cancer ca punct final, studiul privind sănătatea femeii, a arătat o reducere cu 18% a cancerelor gastro-intestinale, cu efect începând cu 10 ani post-randomizare la oameni care au fost randomizați la aspirină alternativă de 100 mg [24]. Prin urmare, reducerea riscului pentru cancer colo-rectal se observă atât la utilizatorii de doză mică cât și la dozele mari de aspirină. În plus, există dovezi că utilizarea regulată pe termen lung a aspirinei este necesară pentru a obține beneficii chemopreventive, unde incidența este redusă după trei ani și mortalitatea este redusă după cinci ani [52,55]. Deși se observă o reducere a riscului pentru utilizatorii de doze mici de aspirină, beneficiul unei doze mai mari nu este clar.

Deoarece aspirina este un agent antiplachetar, riscul de sângerare este cel mai important efect secundar al acestuia. Există o creștere relativă a riscului de accident vascular cerebral hemoragic cu 32-36% și sângerări extracraniene (în cea mai mare parte gastrointestinală) cu 30-70% față de valoarea inițială cu tratament cu aspirină cu doze mici sau standard [52]. Există o creștere accentuată a riscului de hemoragie gastrointestinală după vârsta de 70 de ani, însă riscul de sângerare este scăzut la persoanele cu vârsta sub 70 de ani. Datele din studiul privind sănătatea asistentelor medicale arată că riscul de hemoragie gastrointestinală crește odată cu creșterea dozei și durata utilizării aspirinei [52,56]. Prin urmare, este imperativ să se efectueze un studiu care va măsura profilul risc-beneficiu al prescrierii tratamentului cu doze mici sau cu doze mari de aspirină la persoanele cu risc de cancer colo-rectal. Procesul CaPP3, care a fost lansat în 2014, este un studiu randomizat efectuat la purtătorii de sindrom Lynch, unde vor fi acordați fie 100 mg/zi, 300 mg/zi, fie 600 mg/zi aspirină timp de doi ani și sindromul Lynch incidența cancerului și ratele de sângerare comparativ în timpul perioadei de urmărire de 5-10 ani [57].

Recomandare grad C

Nici un grup, o societate profesională sau un organism național nu recomandă folosirea regulată a aspirinei pentru prevenirea cancerului în general sau pentru anumite tipuri de cancer [58-60], cu excepția consensului internațional referitor la chemoprevenția cancerului colo-rectal în

populația generală [52], și luarea în considerare de către American Gastroenterological Asocieria la pacienții cu sindrom Lynch, pe baza datelor din studiile CAPP2 și Studiul Sănătății Femeilor [61]. În 2015, Societatea Americană pentru Cancer a recomandat folosirea aspirinei pentru prevenirea cancerului colo-rectal la populația generală, ceea ce este în concordanță cu recomandările din 2007 ale USPSTF (USPSTF) [62].

Cu toate acestea, în 2015, USPSTF a publicat concluziile privind prevenirea cancerului, în special al cancerului colo-rectal, în populația eligibilă pentru prevenirea primară a BCV prin evaluarea beneficiului net și a efectelor nocive ale utilizării regulate a aspirinei [63]. Pe baza studiilor de prevenire primară cu 10 CVD, nu s-a observat o reducere semnificativă a riscului de mortalitate asociată cancerului la utilizatorii de aspirină, comparativ cu cei care nu au beneficiat de tratament, de peste 3,6-10,1 ani (RR 0,96, CI 95% CI 0,87-1,06). În mod similar, pe baza datelor din șase studii, nu s-a observat o reducere semnificativă a riscului de incidență a cancerului la utilizatorii de aspirină comparativ cu non-utilizatorii (RR 0,98, IC 95% 0,93-1,04). Cu toate acestea, atunci când a fost analizată incidența specifică a cancerului colo-rectal în analiza globală a trei studii, s-a observat o reducere a riscului de 40% la 10-19 ani după inițierea aspirinei (RR 0,60, 95% CI 0,47-0,76). În cele din urmă, când a fost analizată mortalitatea specifică cancerului colo-rectal în analiza globală a patru studii, s-a observat o reducere cu 33% a riscului de mortalitate specific CRC pe termen lung (0-20 ani) (RR 0,67, CI 95% 0,52-0,86). În timp ce rezultatele obținute atât de la USPSTF [63], cât și de la Cuzick et al. [52] sugerează un beneficiu al utilizării regulate a aspirinei în prevenirea cancerului colo-rectal și în mortalitatea specifică a cancerului colo-rectal, cele două revizuri ar trebui comparate cu prudență, așa cum Cuzick et al. nu a raportat estimarea generală a cancerelor totale, iar USPSTF nu a prezentat estimări pentru alte tipuri de cancer, altele decât cancerul colo-rectal, deoarece alte tipuri de cancer nu sunt raportate frecvent. În plus, riscul relativ pentru incidență și mortalitate diferă între cele două revizuri, parțial datorită faptului că Cuzick et al. A concentrat pe utilizarea aspirinei zilnice și a inclus studii observaționale, însă a exclus datele studiului privind sănătatea femeilor și a datelor din domeniul sănătății medicilor, în care aspirina a fost prescrisă în zilele alternative.

Se sugerează utilizarea datelor de revizuire sistematice ale USPSTF privind CVD [64] și sângerări grave [65] pentru a determina un profil global de beneficii-beneficii la o populație de prevenire primară a BCV.

Recomandare grad C

Terapii inovatoare

Mai recent, un interes deosebit a fost alimentat în zona emergentă de **imunoterapie și dezvoltare a vaccinurilor anti-cancer** pentru cancerurile nevirale cum ar fi cancerului colo-rectal. Tumorile ereditare și tumorile ereditare cu instabilitate de microsateelit (MSI-H) dezvoltă numeroase mutații de inserție sau deleție la loci microsateelite predicate bine definite, localizate în aproximativ 12 000 de gene în genomul uman [67]. Aceste mutații pot conduce la o deplasare în cadrul de citire și astfel pot genera noi peptide de schimbare a cadrului cu carboxil terminat (FSPs). Aceste FSP-uri au fost ipoteze pentru a genera un răspuns imunologic și pentru a oferi un efect anti-cancer. În 2008, Schwitalle et al. [67] au detectat un răspuns T-celulelor T specifică FSP în

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601



sângele periferic de la pacienți cu MSC-H CRC și cu purtători de mutație a sindromului Lynch, dar nu de la pacienții cu CRC stabiliți cu microsateliți (MSS) sau donatori sănătoși [67]. Un vaccin care conține FSP găsiți în aproximativ 98,5% din tumorile MSI-H a fost dezvoltat și este în prezent testat la pacienții cu mutații în defectul ADN MMR, cu scopul de a genera o reacție imună împotriva celulelor maligne care produc FSP și, astfel, efectul cancerului [68].

Alte mecanisme de evaziune imună de către celulele tumorale sunt studiate în linii de celule umane și modele de șoarece. Un studiu la un model de șoarece cu un sistem imunitar competent și melanom cu mutație Braf V600E necesită producerea de prostaglandină E2 pentru a suprima imunitatea și a favoriza inflamația favorizând tumorile [69]. Ablația genetică a enzimelor COX în celulele de melanom de șoarece BrafV600E, melanomul NrasG12D, celulele mamare sau celulele cancerului colo-rectal le face sensibile la influența imună și promovează o schimbare spre căile imune anti-cancer [69]. Această semnătură inflamatorie dependentă de COX este conservată în biopsiile de melanom cutanat uman, sugerând astfel activitatea COX ca factor de stimulare a supresiei sau evaziunii imune. Într-o altă cale legată de prezentarea antigenului, mutațiile trunchiatoare în microsateliturile genei β -2-microglobulină (B2M) au fost identificate în aproximativ 30% din cancerele colo-rectale și sunt sugerate ca mecanism primar de a afecta prezentarea antigenului HLA clasa I sistem [70]. Expresia proteică a B2M la 408 CRC a constatat că pierderea completă a expresiei B2M este mai frecventă în tumorile cu deficit de MMR comparativ cu tumorile cu MMR (19,4% vs 7,1%, $p < 0,001$) [70]. Pierderea expresiei B2M a prezis o recurență locală rară ($p = 0,03$), absența metastazelor îndepărtate ($p = 0,048$, sensibilitate 100%) și o tendință generală de supraviețuire favorabilă ($p = 0,12$) numai în tumorile cu deficit de MMR. Prin urmare, pacienții cu tumori colo-rectale cu deficit de MMR și pierderea expresiei B2M au un prognostic favorabil.

Abordările imunologice pentru prevenție vor fi informate de progresele obținute în imunoterapia cancerelor existente. Terapiile care interferează cu punctele de verificare a celulelor T, în special axa PD-1 / PD-L1, au dat rezultate pozitive pentru o serie de malignități [71,72]. Ipoteza propusă pentru mecanism este **stimularea reactivității celulelor T împotriva "neo-antigene"lor**, care acționează ca epitopi pentru celulele T și se formează ca o consecință a mutațiilor specifice tumorii [71]. Pe baza acestei ipoteze, Le et al. [73] a efectuat un studiu de fază 2 care a evaluat activitatea blocării PD-1 (pembrolizumab) la 41 de pacienți: 11 pacienți cu cancer colo-rectal deficienți MMR, 21 pacienți cu cancer colo-rectal cu MMR și 9 pacienți cu cancer deficienți MMR fără cancer colo-rectal. În mod surprinzător, 40% dintre pacienții cu cancer colo-rectal cu deficit de MMR și 71% dintre pacienții cu cancer colo-rectal fără deficit de MMR au ajuns la un răspuns clinic obiectiv, în timp ce niciunul dintre pacienții cu cancer colo-rectal experimentați cu MMR nu a răspuns [73]. Mai mult, pacienții cu cancer colo-rectal cu deficit de MMR aveau o supraviețuire fără progresia bolii semnificativ mai mare ($p < 0,001$), precum și supraviețuirea globală ($p = 0,03$).

Recomandare grad C

Genotiparea cancerelor colorectale pentru mutațiile somatice și/sau variantele liniei germinale contribuie la predicția riscului specific pentru cancer la pacienții cu antecedente familiale de cancer colorectal și populația generală. Strategiile de prevenție primară, inclusiv modificările stilului de viață și utilizarea aspirinei, au arătat că reduc riscul cancerelor colorectale, dar nu pot înlocui strategiile secundare de prevenție. S-a demonstrat că utilizarea regulată a



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

aspirinei reduce incidența, metastazele și mortalitatea asociată cancerelor colorectale prin studii randomizate și studii observate și ar trebui susținută ca o terapie profilactică și adjuvantă pentru pacienții cu risc crescut de apariție a cancerelor colorectale. Activitatea viitoare în domeniul imunoterapiei și a carcinogenezei colorectale poate oferi o perspectivă pentru dezvoltarea de noi terapii adaptate și orientate care să contribuie la reducerea incidenței acestei boli.

Health Professionals Follow-up Study (HPFS) și US Nurses, Health Study (NHS) arată că utilizarea regulată a aspirinei reduce prevalența cancerului colo-rectal, respectiv cu 21% la bărbați și de 23% la femei. Aportul zilnic de aspirină este asociat cu o reducere semnificativă a incidenței și recurenței adenoamelor colorectale la pacienții cu cancer colorectal anterior. Aceleași mecanisme sunt întâlnite la mai multe medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi **ibuprofen** sau **diclofenac**.

Sulindacul aparține AINS, mecanismul său direct de acțiune antiinflamatoare rămâne încă necunoscut, totuși se consideră a fi un inhibitor al enzimei COX-1 și COX-2, care scade sinteza prostaglandinei. S-a demonstrat că sulindac induce apoptoza linilor celulare de cancer de colon la celulele *in vitro* prin scăderea activității unei proteine anti-apoptotice supraexprimate în CRC. Un studiu a arătat că administrarea de sulindac în doza de 150 mg de două ori pe zi administrată timp de nouă luni a redus numărul și dimensiunea adenoamelor colorectale la pacienții cu FAP, dar după un an de monitorizare, acest tratament a avut o eficacitate parțială.

Inhibitori selectivi de COX-2. Exprimarea COX-2 și sinteza PGE2 sunt crescute în cancerul colo-rectal. Eficacitatea AINS poate fi atribuită inhibării enzimei ciclooxygenaza (COX). Mai mult, AINS ar putea modifica răspunsul sistemic inflamator la pacienții cu cancer colorectal primar. Celecoxib a fost aprobat de FDA în 1999 ca adjuvant în tratarea FAP. Studiile clinice de reglementare după apariția pe piață nu au fost finalizate și indicația pentru tratamentul FAP a fost eliminată din prospectul celecoxib.

Statinele. În multe studii clinice, statinele au arătat efectul protector asupra dezvoltării CCR. Meta-analiza a șase studii, care includ 13239 de persoane, proporțiile medii de pacienți cu adenom care au luat statine a fost de 29,7% și care nu au luat statine 31,2% (diferență nesemnificativă). Cu toate acestea, cu referire la adenomul avansat, aceste proporții au fost de 7,7% și 11,3% (diferență semnificativă). Concluzia acestei meta-analize a fost că utilizarea prelungită de statine este asociată cu un risc redus de adenom avansat (Jung Y et al, 2016). Rezumând, administrarea de statine are un efect profilactic slab asupra dezvoltării cancerului colo-rectal. Mai mult decât atât, utilizarea obișnuită a acestor medicamente poate avea un impact asupra ratei de prevalență din cancerului colo-rectal.

Substituția hormonală. Un grup alcătuit din 214162 femei aflate la postmenopauză au fost incluse într-un studiu clinic al National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. În acest grup au fost depistate 2014 cazuri incidente de CCR care au avut loc pe o perioadă medie de monitorizare de 8,2 ani. Vârsta la care a survenit menopauza și vârsta nașterii primului copil au fost pozitiv asociate cu riscul de cancer colo-rectal. Aceste date susțin rolul hormonilor sexuali în carcinogeneza cancerului colo-rectal și indică faptul că expunerea crescută la estrogeni endogeni poate crește riscul cancerului colo-rectal la femeile aflate în postmenopauză.

Microelementele și alți compuși. Rezultatele studiilor privind rolul deficiențelor microelementelor în dezvoltarea cancerului colo-rectal este echivoc și nu există recomandări pentru suplimentarea dietetică a microelementelor. Efectele benefice ale seleniului, magneziului și





Instrumente Structurale
2014-2020

calciului (>1250mg/zi) sau acid folic și metionină în prevenirea CCR nu au fost dovedite în studiile clinice.

Acidul alfa-lipoic. Acidul alfa-lipoic (ALA) este derivat din acidul octanoic, care este esențial pentru metabolismul aerob. ALA inhibă inițierea și promovarea etapelor carcinogenezei. Rezultatele studiilor experimentale sugerează că ALA ar putea fi considerat un agent chemopreventiv.

Seleniu. Efectul anticancerigen al seleniului depinde de protecția ADN-ului împotriva daunelor și îmbunătățirea capacităților reparatorii. A fost constatată o asociere invers proporțională a nivelului seric al seleniului și apariția cancerului colo-rectal avansat la fumători activi.

Calciu. Rolul molecular al calciului în carcinogeneză include controlul asupra proliferării, diferențierii și apoptozei celulelor. Calciul este implicat în transcripția genelor prin răspunsul AMPc legat de proteine (CREB). Multe studii au indicat un efect profilactic anticarcinogen relativ mic al calciului.

Acid folic. Acidul folic joacă un rol, teoretic, în prevenirea carcinogenezei prin reglarea sintezei, repararea și metilarea ADN-ului. O metaanaliză care include 13 studii randomizate a sugerat ca suplimentarea cu acidul folic nu are un efect chimiopreventiv asupra cancerului colo-rectal. Pe scurt, în ciuda raționamentului teoretic al utilizării acidului folic pentru prevenirea cancerului colo-rectal dovezile clinice par să nege această ipoteză.

Probioticele. Există un număr tot mai mare de dovezi privind rolul florei intestinale în carcinogeneză. O multitudine de studii recent publicate arată că există o legătură între disbioză, răspunsurile imunologice ulterioare și carcinogeneza cancerului colo-rectal. Un review sistemic a 31 de articole originale privind rolul microbiotei colonului în carcinomul colorectal a fost publicat recent de Borges-Cahna și colab. Unii metaboliți bacterieni, ca acizii biliari secundari pot promova carcinogeneza. Pe de altă parte, probioticele produc acizii grași cu catena scurtă cum ar fi butiric, acetat, propionat și valerat – care sunt benefici pentru celulele epiteliale ale colonului și au efect de suprimare și antiinflamator asupra cancerogenezei.

Factori dietetici Unii autori susțin că până la 70% din toate cazurile de cancer sunt asociate cu dieta și chiar 90% din CCR pot fi prevenite prin modificare dietei. Este, de asemenea, cunoscut faptul că deficiențele dietetice pot diminua sensibilitatea la injurii genetice și modifică metabolismul carcinogen.

Grăsimea, carnea și mâncarea procesată. Multe studii indică faptul că dieta nesănătoasă are un rol important asupra dezvoltării CCR și ca o dietă optimă ar avea un rol preventiv. O dietă bogată alcătuită din carne roșie, grăsime animală, alimente procesate și acizii grași nesaturați conduce la un exces de greutate, la obezitate și mărește riscul din CCR. Tehnica pregătirii meselor are de asemenea o mare importanță. Carnea pregătită la grătar eliberează mulți agenți carcinogeni la temperaturi ridicate. În plus, tratarea cărnii, afumarea sau maturarea, folosirea aromelor, a agenților coloranți crește riscul de CCR. Consumul de pește bogat în omega-3 și omega-6 precum uleiul de măsline ar putea reduce prevalența CCR.

Fructe, legume, cereale. Studiile clinice retrospective, au arătat că consumul de fructe, legumele și fructe de pădure au efecte protectoare asupra dezvoltării adenomului și CCR. Din acest punct de vedere, fructe și legume inclusiv fructele dulci, cum ar fi fructele de pădure, pot fi luate în considerare în prevenirea CCR datorită proprietăților chimiopreventive și chimioterapeutice. Fructele de pădure sunt bogate în compuși naturali care includ minerale, vitamine, fibre și polifenolice fitochimice. Studiul clinic european care cuprinde 500.000 de subiecți din 10 țări





Instrumente Structurale
2014-2020

europene (studiul EPIC) a demonstrat o relație semnificativă între dezvoltarea CCR și consumul zilnic de fibre după 5 ani de monitorizare.

Alți factori carcinogenici Consumul excesiv de alcool, fumatul și inactivitatea fizică sunt considerați factori de risc importanți în dezvoltarea CCR.

Alcoolul și fumatul. Studiile clinice privind abuzul de alcool sunt ambigue. Cantitatea totală de alcool consumat independent de tipul de alcool poate fi crucială pentru riscul acumulat în cancerul colo-rectal. Persoanele care beau 25, 50 și 100 g de alcool pe zi, au un risc estimativ de dezvoltare a cancerului colo-rectal de 1,14, 1,21 și 1,32. În plus deficiența acidului folic și a metioninei cresc riscul de cancer. Studiile clinice indică faptul că fumătorii au un risc mai mare de 2-3 ori de a dezvolta polipi adenomatoși la nivelul colonului față de nefumători. Studiile americane au arătat o creștere a riscului de prevalență a CCR cu 50% la fumători >20 țigări/zi și o creștere cu 40% a riscului la pacienții care fumează 35 pachete/an.

Activitatea fizică scăzută. Activitatea fizică regulată are efecte pozitive asupra stării generale de sănătate și este asociată cu scăderea riscului de cancerului colo-rectal. O meta-analiză a 52 de studii publicate de Wolin et al. 2009 au arătat o reducere semnificativă a riscului de CCR la femeile active fizic (21% reducerea incidenței CCR) și la bărbați (24% reducerea incidenței CCR) comparativ cu populația inactivă [74].

Recomandare grad C

BIBLIOGRAFIE

4. Cancer Reserch UK (2015). Cancer incidence and mortality in the UK for the 10 most common cancers. London: Cancer Research UK.
5. Torre, L.A.; Bray, F.; Siegel, R.L.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Jemal, A. Global cancer statistics, 2012. CA. Cancer J. Clin. 2015, 65, 87–108.
6. Hanly, P., Soerjomataram, I., and Sharp, L. (2015). Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. Int. J. Cancer 136 (4): E136–E145.
7. Siegel, R., Naishadham, D., and Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin. 62 (1): 10–29.
8. Johnson, C.M., Wei, C., Ensor, J.E. et al. (2013). Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control 24 (6): 1207–1222.
9. da Silva, F.C.; Wernhoff, P.; Dominguez-Barrera, C.; Dominguez-Valentin, M. Update on Hereditary Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2016, 36, 399–405.
10. Peters, U.; Bien, S.; Zubair, N. Genetic architecture of colorectal cancer. Gut 2015, 64, 1623–1636.
11. Mathers, J.C., Movahedi, M., Macrae, F. et al. (2012). Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: An analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 13 (12): 1242–1249.
12. Peters, U., Bien, S., and Zubair, N. (2015). Genetic architecture of colorectal cancer. Gut 64 (10): 1623–1636.
13. Risch, N., and Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601



- diseases. *Science* 273 (5281): 1516–1517.
14. Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X. et al. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Med.* 21 (11): 1350–1356.
 15. Moran, A., Ortega, P., de Juan, C. et al. (2010). Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2 (3): 151–158.
 16. Pawlik, T.M., Raut, C.P., and Rodriguez-Bigas, M.A. (2004). Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Dis. Markers* 20 (4–5): 199–206.
 17. Hoeijmakers, J.H. (2001). Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411 (6835): 366–374.
 18. Imai, K., and Yamamoto, H. (2008). Carcinogenesis and microsatellite instability: The inter-relationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 29 (4): 673–680.
 19. Bronner, C.E., Baker, S.M., Morrison, P.T. et al. (1994). Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 368 (6468): 258–261.
 20. Fishel, R., Lescoe, M.K., Rao, M.R. et al. (1993). The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 75 (5): 1027–1038.
 21. Fearon, E.R., and Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61 (5): 759–767.
 22. Barber, T.D., McManus, K., Yuen, K.W. et al. (2008). Chromatid cohesion defects may underlie chromosome instability in human colorectal cancers. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (9): 3443–3448.
 23. Roncucci, L., and Mariani, F. (2015). Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur. J. Intern. Med.* 26 (10): 752–756.
 24. Algra, A.M., and Rothwell, P.M. (2012). Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: A systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 13 (5): 518–527.
 25. Kune, G.A., Kune, S., and Watson, L.F. (1988). Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: Case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res.* 48 (15): 4399–4404.
 26. Burn, J., Gerdes, A.M., Macrae, F. et al. (2011). Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: An analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 378 (9809): 2081–2087.
 27. Cook, N.R., Lee, I.M., Zhang, S.M. et al. (2013). Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: Long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 159 (2): 77–85.
 28. Ishikawa, H., Wakabayashi, K., Suzuki, S. et al. (2013). Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: Double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med.* 2 (1): 50–56.
 29. Burn, J., Bishop, D.T., Chapman, P.D. et al. (2011). A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prevent. Res.* 4 (5): 655–665.
 30. Cole, B.F., Logan, R.F., Halabi, S. et al. (2009). Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: Meta-analysis of the randomized trials. *J. Nat. Cancer Inst.* 101 (4):

256–266.

31. Rothwell, P.M., Wilson, M., Price, J.F. et al. (2012). Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: A study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 379 (9826): 1591–1601.
32. Rothwell, P.M., Price, J.F., Fowkes, F.G.R. et al. (2012). Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: Analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 379 (9826): 1602–1612.
33. Picot, D., Loll, P.J., and Garavito, R.M. (1994). The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 367 (6460): 243–249.
34. Gay, L.J., and Felding-Habermann, B. (2011). Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nature Rev. Cancer* 11 (2): 123–134.
35. Dovizio, M., Bruno, A., Tacconelli, S., and Patrignani, P. (2013). Mode of action of aspirin as a chemopreventive agent. In: *Prospects for Chemoprevention of Colorectal Neoplasia* (A.T. Chan and E. Detering, ed.), 39–65. Berlin: Springer.
36. Sharma, N.P., Dong, L., Yuan, C. et al. (2010). Asymmetric acetylation of the cyclooxygenase-2 homodimer by aspirin and its effects on the oxygenation of arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids. *Mol. Pharmacol.* 77 (6): 979–986.
37. Alfonso, L., Ai, G., Spitale, R.C., and Bhat, G.J. (2014). Molecular targets of aspirin and cancer prevention. *Br. J. Cancer* 111 (1): 61–67.
38. Ferrandez, A., Piazzuelo, E., and Castells, A. (2012). Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 26 (2): 185–195.
39. Chan, A.T., Ogino, S., and Fuchs, C.S. (2007). Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N. Engl. J. Med.* 356 (21): 2131–2142.
40. McCarty, M.F., and Block, K.I. (2006). Preadministration of high-dose salicylates, suppressors of NF-kappaB activation, may increase the chemosensitivity of many cancers: An example of proapoptotic signal modulation therapy. *Integr. Cancer Ther.* 5 (3): 252–268.
41. Stark, L.A., Din, F.V., Zwacka, R.M., and Dunlop, M.G. (2001). Aspirin-induced activation of the NF-kappaB signaling pathway: A novel mechanism for aspirin-mediated apoptosis in colon cancer cells.
42. Din, F.V., Dunlop, M.G., and Stark, L.A. (2004). Evidence for colorectal cancer cell specificity of aspirin effects on NF kappa B signalling and apoptosis. *Br. J. Cancer* 91 (2): 381–388.
43. Borthwick, G.M., Johnson, A.S., Partington, M. et al. (2006). Therapeutic levels of aspirin and salicylate directly inhibit a model of angiogenesis through a Cox-independent mechanism. *FASEB J.* 20 (12): 2009–2016.
44. Pathi, S., Jutooru, I., Chadalapaka, G. et al. (2012). Aspirin inhibits colon cancer cell and tumor growth and downregulates specificity protein (Sp) transcription factors. *PLoS One* 7 (10): e48208.
45. Bau, J.T., Kang, Z., Austin, C.A., and Kurz, E.U. (2014). Salicylate, a catalytic inhibitor of topoisomerase II, inhibits DNA cleavage and is selective for the alpha isoform. *Mol. Pharmacol.* 85 (2): 198–207.
46. Spitz, G.A., Furtado, C.M., Sola-Penna, M., and Zancan, P. (2009). Acetylsalicylic acid and salicylic acid decrease tumor cell viability and glucose metabolism modulating 6-phosphofructo-1-kinase structure and activity. *Biochem. Pharmacol.* 77 (1): 46–53.

47. Martínez, M.E., O'Brien, T.G., Fultz, K.E. et al. (2003). Pronounced reduction in adenoma recurrence associated with aspirin use and a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 100 (13): 7859–7864.
48. Chan, A.T., Tranah, G.J., Giovannucci, E.L. et al. (2005). Genetic variants in the UGT1A6 enzyme, aspirin use, and the risk of colorectal adenoma. *J. Nat. Cancer Inst.* 97 (6): 457–460.
49. Nan, H., Hutter, C.M., Lin, Y. et al. (2015). Association of aspirin and nsaid use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA* 313 (11): 1133–1142.
50. Yan, M., Rerko, R.M., Platzer, P. et al. (2004). 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase, a COX-2 oncogene antagonist, is a TGF-beta-induced suppressor of human gastrointestinal cancers. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (50): 17468–17473.
51. Fink, S.P., Yamauchi, M., Nishihara, R. et al. (2014). Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). *Sci. Transl. Med.* 6 (233): 233re2.
52. Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A. et al. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 304 (5670): 554.
53. Liao, X., Lochhead, P., Nishihara, R. et al. (2012). Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N. Engl. J. Med.* 367 (17): 1596–1606.
54. Reimers, M.S., Bastiaannet, E., Langley, R.E. et al. (2014). Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer. *JAMA Intern. Med.* 174 (5): 732–739.
55. Cuzick, J., Thorat, M.A., Bosetti, C. et al. (2014). Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann. Oncol.* 26 (1): 47–57.
56. Movahedi, M., Bishop, D.T., Macrae, F. et al. (2015). Obesity, aspirin, and risk of colorectal cancer in carriers of hereditary colorectal cancer: A prospective investigation in the CAPP2 study. *J. Clin. Oncol.* 33 (31): 3591–3597.
57. Ait Ouakrim, D., Dashti, S.G., Chau, R. et al. (2015). Aspirin, ibuprofen, and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *J. Nat. Cancer Inst.* 107 (9): djv170.
58. Friis, S., Riis, A.H., Erichsen, R. et al. (2015). Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: A population-based, case-control study. *Ann. Intern. Med.* 163 (5): 347–355.
59. Huang, E.S., Strate, L.L., Ho, W.W. et al. (2011). Long term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am. J. Med.* 124 (5): 426–433.
60. CaPP3 Study (2018) CaPP3 Cancer Prevention Programme. www.capp3.org (accessed 3 January 2018).
61. Spechler, S.J., Sharma, P., Souza, R.F. et al. (2011). American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 140 (3): 1084–1091.
62. Allum, W.H., Blazeby, J.M., Griffin, S.M. et al. (2011). Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 60 (11): 1449–1472.
63. Gray, J., Mao, J.T., Szabo, E. et al. Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132 (3, Suppl.): 56S–68S.
64. Giardiello, F.M., Allen, J.I., Axilbund, J.E. et al. (2014). Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the US Multi-Society Task

- Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 147: 502–26.
65. U.S. Preventive Services Task Force (2007). Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 146 (5): 361–364.
66. Chubak, J., Whitlock, E.P., Williams, S.B. et al. (2016). Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: Systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 164 (12): 814–825.
67. Guirguis-Blake, J.M., Evans, C.V., Senger, C.A. et al. (2016). Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 164 (12): 804–813.
68. Whitlock, E.P., Burda, B.U., Williams, S. et al. (2016). Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 164 (12): 826–835.
69. Henderson, N., and Smith, T. (2013). Aspirin for the next generation. *ecancermedalscience* 7: 300.
70. Schwitalle, Y., Kloor, M., Eiermann, S. et al. (2008). Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology* 134 (4): 988–997.
71. Micoryx-Studie (n.d.). Informationen zur Micoryx-Impfstudie für Patienten mit Dickdarmkrebs. www.micoryx.de (accessed 3 January 2018).
72. Zelenay, S., van der Veen, A.G., Bottcher, J.P. et al. (2015). Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity. *Cell* 162 (6): 1257–1270.
73. Koelzer, V.H., Baker, K., Kassahn, D. et al. (2012). Prognostic impact of beta-2-microglobulin expression in colorectal cancers stratified by mismatch repair status. *J. Clin. Pathol.* 65 (11): 996–1002.
74. Kelderman, S., Schumacher, T.N., and Kvistborg, P. (2015). Mismatch repair-deficient cancers are targets for anti-PD-1 therapy. *Cancer Cell* 28 (1): 11–13.
75. Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R. et al. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 366 (26): 2443–2454.
76. Le, D.T., Uram, J.N., Wang, H. et al. (2015). PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.* 372 (26): 2509–2520.
77. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee I-M, Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis, *British Journal of Cancer* volume 100, p 611–616 (2009).

3. Diagnosticul cancerului colo-rectal

3.1. Diagnostic precoce

Screening-ul, campaniile de conștientizare, detectarea polipilor intestinali și rezecția acestora, se consideră a avea un impact pozitiv major asupra diagnosticării precoce și a reducerii incidenței în cancerul colo-rectal.

Introducerea testelor imunohistochimice fecale (pe langa testul hemoragiei oculte fecale) și a colonoscopiei aduc îmbunătățiri în ceea ce privește diagnosticarea și stadializarea cancerului colo-rectal, reducând mortalitatea prin aceasta patologie.

Screeningul cancerului colo-rectal, a permis un tratament precoce minim invaziv (polipectomie și excizii locale), cu o abordare oncologică adecvată, scăzând riscul de mortalitate și morbiditate al intervențiilor chirurgicale curative prin rezecții. [1]

Recomandare gradul A

3.2. Diagnostic, investigații și screening

Investigarea unui cancer colorectal poate fi luată în considerare în trei etape distincte:

- a) Diagnosticul inițial;
- b) Stadializarea cancerului colorectal;
- c) Supravegherea după finalizarea tratamentului.

a) Diagnostic inițial

Preocuparea pentru un diagnostic de cancer colorectal ar trebui să promoveze depistarea precoce, în cele mai multe cazuri în cadrul practicii generale, printr-o „regulă de așteptare de maxim două săptămâni – 2 SA”. Criteriile pentru depistare în timpul celor două săptămâni ar trebui să fie îndeplinite, iar în multe instituții, pacienților să li se ofere un „serviciu direct de testare”. Investigațiile inițiale sunt efectuate în urma simptomelor acuzate în momentul prezentării la medic (anemie, modificarea tranzitului intestinal, prezența unei formațiuni tumorale rectale sau abdominale), a vârstei și a morbidității, precum și a expertizei și a resurselor locale disponibile.

Un algoritm tipic de investigare este prezentat în tabelul 1.

Tabel 1. Algoritm de investigare [2]

Simptom	Vârstă (ani)	Indicație 2 SA	Investigație	Rezultate
Modificări ale tranzitului intestinal	>55	Scaune rare și/sau mai frecvente, persistente mai mult de 6 săptămâni, fără	Colonoscopie	-Test pozitiv (cancer) – trimitere directă la echipa multi disciplinară sau la alte echipe multidisciplinare în

		sângerare rectală		caz de cancer non-GI (de ex. ovarian) - Odată ce cancerul a fost exclus, pacientul va fi trimis înapoi la medicul de familie, de ex. Boala celiacă, calculi biliari, hernii etc. - Orice afecțiune detectată la investigații care prezintă un pericol iminent de deteriorare sau un risc pentru pacient, de ex: AAA (anevrism de aorta abdominală) > 5 cm, boala inflamatorie a intestinului, ciroza decompensată, polip colonic ≥ 1 cm, vor fi trimise direct la serviciul corespunzător.
Rectoragie	>40	Modificări ale tranzitului intestinal – sângerare rectală, alternanța constipației cu diareea, persistența timp de 6 săptămâni	Colonoscopie	Idem rând 1
	>55	Sângerare rectală persistentă > 6 săptămâni, fără modificări ale tranzitului intestinal	Sigmoidoscopie flexibilă	Idem rând 1
Formațiune pseudotumorală	Toate vârstele	Rectal – formațiune rectală palpabilă (nu pelviană)	Sigmoidoscopie flexibilă	Idem rând 1
	Toate vârstele	Abdominal – formațiune abdominală palpabilă	Colonoscopie virtuală, CT sau colonoscopie	Idem rând 1
Anemie	Toate vârstele	Bărbați - cu deficit de fier inexplicabil de ≥ 110 g / l	Colonoscopie virtuală, CT sau colonoscopie + OGD	Idem rând 1
	Toate vârstele	Femei – cu amenoree cu deficit de fier inexplicabil ≥ 100 g / l	Colonoscopie virtuală, CT sau colonoscopie + OGD	Idem rând 1

Oricare dintre cele de mai sus	>75	Vârsta>75 Simptome neprecizate mai sus	2 Ambulatoriu	SA	Idem rând 1
--------------------------------	-----	--	------------------	----	-------------

Pacienții care nu reprezintă o urgență trebuie, de asemenea, să fie cercetați pe linii similare. Ghidul NICE (NG 12) pentru suspiciunea cancerului colorectal, recomandă utilizarea testelor pentru hemoragia ocultă din materiile fecale pentru un grup de pacienți care nu au sângerare rectală. Acest lucru rămâne controversat datorită dovezilor clare la pacienții simptomatici. Implementarea sa în practică rămâne dificilă în majoritatea regiunilor.

Pacienții cu cancer colorectal suspectat trebuie să fie consultați de urgență de o echipă specializată în tratarea acestei patologii.

Alegerea investigațiilor

Grupul din Marea Britanie, specializat în studiile SIGGAR (Radiologie gastro-intestinală și abdominală) oferă dovezi referitoare la imagistica colonului privind pacienții cu simptome sugestive de cancer colorectal [3]. Aceste studii susțin a se efectua:

- Colonoscopie virtuală CT (CVCT) versus clismă baritată cu dublu contrast (CBDC), pentru detectarea cancerului și polipilor colonici mari (≥ 1 cm).
- Colonoscopie virtuală CT (CVCT) versus colonoscopie optică (CO), pentru a observa cerința pentru testele colonice suplimentare în urma investigației randomizate.

Colonoscopia optică (CO) ulterioară cu biopsie va fi de obicei necesară pentru cancerul colorectal suspectat sau pentru un polip semnificativ. Un beneficiu important al colonoscopiei virtuale CT (CVCT) este reprezentat de faptul că poate fi efectuată înaintea unui număr mare de colonoscopii inutile. Pe de altă parte, colonoscopia optică (CO) este mai rar utilizată, uneori fiind incompletă și limitată.

S-a constatat, de altfel, că utilizarea colonoscopiei virtuale CT a detectat semnificativ mai multe tipuri de cancer și polipi mari față de clisma baritată cu dublu contrast (CBDC) (7,3% față de 5,6%; $P = 0,039$). Pacienții randomizați la colonoscopie virtuală CT au fost diagnosticați cu mai puține tipuri de cancer colorectal post-test în comparație cu clisma baritată cu dublu contrast pe parcursul unei perioade de urmărire de 3 ani (3/45 vs 12/85). Nu s-a constatat o diferență semnificativă în ratele de detectare între acestea (10,7% vs 11,4%), dar colonoscopia virtuală CT a generat mai multe investigații colonice decât colonoscopia optică (risc relativ 3,65). Cancerele colorectale investigate în cursul urmăririi de 3 ani au fost:

- 1/29 pentru colonoscopia virtuală CT și
- 0/55 pentru colonoscopia optică, confirmând meta analiza anterioară care nu sugerează vreo diferență semnificativă în sensibilitatea celor două teste pentru cancerul colorectal [4].

Pacienților cu suspiciune de cancer colorectal trebuie să li se efectueze fie colonoscopie optică, fie colonoscopie virtuală CT [5].

Recomandare gradul A

Indiferent dacă se utilizează colonoscopia sau colonoscopia virtuală CT, trebuie asigurate

anumite nivele ale calității de aceea se recomandă respectarea unor reguli cum sunt:

- **Colonoscopia**—trebuie efectuată de un colonoscopist cu experiență sau de cursanți supravegheați de un specialist și cu un colonoscop care a fost certificat de ANMDM.
- **Colonoscopia virtuală CT (CVCT)** - există mai multe recomandări internaționale de consens privind efectuarea acesteia datorită obținerii unor imagini CT 3D de înaltă calitate [6]. Examinarea poate fi efectuată după pregătirea intestinului utilizând purgative și după administrarea unui agent de marcarea materiilor fecale (mediu de contrast oral administrat cu câteva ore înainte de investigație). Unii agenți de marcarea materiilor fecale, cum ar fi amidotrizoatul de sodiu / amidotrizoatul de meglumină (**Gastrografin**) au, de asemenea, un efect laxativ și pot fi folosiți ca agenți de curățare / marcarea combinată [7]. La pacienții deosebit de vulnerabili, se poate folosi o combinație dietetică și etichetare fecală non-laxativă (cum ar fi medii de contrast iodate izo-osmolare cu doză mică sau anumite preparate cu sulfat de bariu) poate obține o calitate adecvată a imaginii pentru a exclude neoplazia relevantă din punct de vedere clinic. În toate cazurile (cu sau fără purgative), etichetarea fecală este acum considerată obligatorie la efectuarea colonoscopiei virtuale CT [8].

Insuflația mecanică cu CO₂ reduce disconfortul pacientului și îmbunătățește distensia colonică, în comparație cu aerul din cameră. Spasmoliticul intravenos, de obicei, hiposilbutilbromidă (**Buscopan**) îmbunătățește de asemenea distensia și poate reduce durerea. Utilizarea mediului de contrast intravenos nu este esențială pentru depistarea leziunilor colonice, dar poate fi o strategie eficientă la pacienții la care înainte de investigare, prezintă un risc crescut de cancer colorectal sau o altă boală extracolonică. Așadar, mediul de contrast este invariabil administrat atunci când investigarea întregului colon, precum și stadializarea este necesară în urma detectării unui cancer în care CO nu a reușit să evalueze colonul proximal.

Toți radiologii trebuie să îndeplinească standardele recomandate pentru competență.

Investigațiile radiologice și endoscopice ar trebui să reprezinte un standard la nivel național și să fie supuse periodic verificării, în vederea obținerii unor date clare de diagnostic [9].

Recomandare gradul A

Diagnosticul cancerului colorectal

În mod ideal, cancerul de colon ar trebui confirmat histologic, dar când colonoscopia virtuală CT a detectat o leziune cu probabilitate mare de malignitate, histologia înainte de intervenție nu este esențială dacă segmentul nu poate fi atins endoscopic. În schimb, confirmarea histologică a malignității ar trebui să fie considerată obligatorie în toate tipurile de cancer rectal atunci când operația poate duce la o stomă permanentă sau la o rezecție anterioară ultra-joasă sau când este luată în considerare terapia neoadjuvantă. Excepție de la aceasta, poate fi reprezentată de o leziune endoluminală mare, unde biopsiile au fost neconcludente, iar leziunea nu poate fi supusă unei intervenții chirurgicale endoscopice.

Confirmarea histologică preoperatorie a cancerului colonic este de dorit, dar nu este esențială în cazurile cu probabilitate ridicată de malignitate pe baza prezentării clinice și a examenelor imagistice optime.

Înainte de inițierea tratamentului, confirmarea histopatologică de cancer colorectal este



considerată esențială. Excepțiile ar trebui să fie rare și, de obicei, leziunile mari nu pot fi îndepărtate endoscopic.

Recomandare gradul A

3.3 Stadializarea cancerului colorectal

Cercetările efectuate privind stadializarea cancerului colorectal au avut în vedere:

- Evaluarea locală a bolii ;
- Boala metastatică;
- Boala colonică sincronă.

3.3.1 Evaluarea locală a bolii

Extensia locală a bolii colonice este evaluată prin tomografie computerizată abdominală și pelvină (CT) pentru a oferi informații cu privire la gradul de răspândire în raport cu peretele intestinal și organele adiacente. Acest lucru este esențial atât **pentru planificarea intervenției chirurgicale** (de exemplu, rezecția non-anatomică) cât și pentru a permite luarea în considerare a **terapii neoadjuvante atunci când boala este local avansată sau nerezecabilă**.

CT-ul are capacitatea limitată de a diferenția straturile individuale ale peretelui intestinal, distincția dintre stadiile T1 și T2 făcându-se cu dificultate. Deși anumite caracteristici ale morfologiei tumorale observate pe colonoscopia virtuală CT, cum ar fi o configurație în formă de arc sau formă trapezoidală, pot sugera stadiul T1 sau T2. Acestea trebuie totuși să fie validate într-un cadru prospectiv, multicentric. În mod similar, distincția dintre stadiile T3 și T4 poate fi dificilă, deoarece stadiul T4 poate fi condiționat de invazia (în milimetri) seroasei pentru colonul peritonizat. În schimb, datorită substanței de contrast a CT-ului, între peretele intestinal și tesutul adipos adiacent, stadiul T3 poate fi, de obicei, confundat cu leziunile din stadiul anterior. Mai mult, CT-ul oferă informații prognostice preoperatorii potențial utile; tumorile pot fi împărțite în mod fezabil în subgrupuri „cu risc scăzut” și „cu risc ridicat”, în funcție de profunzimea răspândirii transmurale și de statutul ganglionilor limfatici loco-regionali. Majoritatea pacienților care decedază din cauza cancerului de colon au avut o intervenție chirurgicală aparent curativă, urmată de chimioterapie postoperatorie, care nu a reușit să eradicaze nici răspândirea loco-regională, nici micro-metastazele la distanță. Chimioterapia preoperatorie pentru cancerul de colon nu a fost testată anterior în studii clinice din cauza ratelor de răspuns reduse. Privind toate acestea, există acum terapii medicamentoase combinate, eficiente, în urma cărora se obțin răspunsuri complete sau parțiale la peste 50% dintre pacienții tratați. Există studii în ceea ce privește cancerul colorectal, care au ca scop să stabilească dacă administrarea primelor 6 săptămâni de chimioterapie combinată preoperator, îmbunătățește sau nu probabilitatea de vindecare a pacienților cu risc crescut de cancer de colon operabil, precum și dacă rezultatele pot fi în continuare îmbunătățite [10].

Stadializarea ganglionilor limfatici este mai dificilă, deși în majoritatea cazurilor, nodulii implicați se află de-a lungul pediculului vascular local. Meta-analiza sugerează că CT-ul este aproximativ 70% sensibil pentru detectarea implicării nodulare în cancerul colonic [11].

Recomandare gradul A



Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), cu puține excepții, cum ar fi pacienții cu contraindicații la RMN sau care îl refuza din cauza fobiei, este recomandată pentru stadializarea locală a cancerelor rectale, în special pentru a determina riscul ca marginea circumferențială să fie implicată sau amenințată de tumoră. Capacitatea RMN de a prezice marginea circumferențială clară (> 1 mm) în cancerul de rect este foarte bună ($> 90\%$). Cu toate acestea, stadializarea ganglionilor limfatici este mai puțin precisă [12].

Cancerle din treimea inferioară a rectului sunt definite pe RMN ca un adenocarcinom cu marginea inferioară la/sub nivelul de origine al mușchiului levator situat pe ambele părți ale bazinului. Pacienții cu cancer rectal jos situat au rezultate, în general, mai proaste în ceea ce privește rezecția curativă (R0), recurența locală și supraviețuirea, în comparație cu cancerul rectal mijlociu și superior. Problemele specifice de management au fost identificate și abordate prin programul LOREC (Programul National Englezesc de Dezvoltare a Cancerului Rectal jos situat), pentru a încerca să îmbunătățească rezultatele din acest grup.

Programul LOREC: 1. Metoda – a fost inițiat, concentrându-se pe imagistica preoperatorie, pe terapia neoadjuvantă selectivă, tratamentul chirurgical optim și evaluarea histopatologică detaliată a probei excizate. Acest program a fost efectuat de către o echipă multidisciplinară având ca elemente cheie instruirea chirurgicală cadaverică, mentorat chirurgical, expertiză histopatologică și ateliere radiologice. **Concluzie** – în urma acestui program s-a concluzionat că stadializarea optimă, chimioterapia preoperatorie selectivă și intervenția chirurgicală precisă au fost considerate cruciale pentru îmbunătățirea rezultatului la pacienții cu cancer rectal jos situat [13].

Recomandare gradul A

Cancerul rectal diagnosticat în stadiu incipient, trebuie evaluat cu ajutorul ecografiei endorectale în vederea unei stadializări locale mai precise, în cazul în care se ia în calcul o abordare de conservare a rectului [14].

Recomandare gradul A

3.3.2. Boala metastatică

Cancerul colorectal metastazează în mod obișnuit în **ficat, plămâni și peritoneu**. Punerea în evidență de rutină prin CT abdomino-pelvin oferă o stadializare adecvată în majoritatea cazurilor. Caracterizarea suplimentară a leziunilor hepatice echivoce poate fi asistată de RMN. Tomografia cu emisie de pozitron cu 18-Fluorodexiglucoză (18-FDG PET-CT) poate fi utilizată pentru a investiga leziunile suspecte observate pe CT sau RMN. În plus, PET-CT oferă o evaluare valoroasă pentru a ajuta la excluderea bolii metastatice oculte la pacienții care sunt propuși pentru rezecția non-anatomică a cancerelor avansate locale sau pentru managementul chirurgical al metastazelor hepatice și pulmonare, pentru a facilita selecția adecvată a pacientului care vizează reducerea procedurilor inutile [15].

Recomandare gradul A

3.3.3. Boala colonică sincronă

Cancerle colorectale sincrone sunt prezente la 2-3% dintre pacienți și alți 20% au leziuni benigne semnificative sincrone (**boală diverticulară, colită sau polipi**). Leziunile sincrone trebuie diagnosticate la colonoscopie sau colonoscopie virtuală CT, deoarece acest lucru este crucial în planificarea rezecției chirurgicale complete. Cea mai distală leziune semnificativă a colonului trebuie să fie marcată cu condiția ca endoscopul să se afle în sigmoid și nu în rect. Marcajul trebuie plasat la 2-5 cm de la baza leziunii pe partea distală (anal) și distanța estimată este clar documentată. Poate fi aplicat mai mult de un semn, dar endoscopistul trebuie să documenteze foarte atent numărul și poziția însemnărilor în raport cu polipul sau tumora. Leziunile rectale nu trebuie marcate [16].

Toți pacienții cu cancer colonic suspect trebuie evaluați cu un CT de torace abdomen și pelvis.

Recomandare gradul B

Pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament loco regional curativ trebuie să aibă RMN de bazin.

Recomandare gradul B

Leziunile sincrone trebuie identificate folosind colonoscopie sau colonoscopie virtuală CT înainte de rezecția cancerului colorectal. Dacă colonoscopia completă nu este posibilă, trebuie luată în considerare colonoscopia virtuală CT. CT-ul toracelui poate fi combinat cu colonoscopia CT pentru a permite stadializarea în același timp.

Recomandare gradul B

4. Screening-ul cancerului colorectal

Screening pentru populația cu risc mediu -Programul de screening al cancerului colorectal

Test	Beneficii	Limite
Testul imunochimic fecal (FIT)	Nu sunt necesare modificări ale dietei sau medicației înainte de testare Fără risc direct asupra colonului Fără pregătiri intestinale Recoltare făcută acasă Preț redus	Poate omite anumiți polipi sau tipuri de cancer Poate avea rezultate fals pozitive Colonoscopia va fi necesară dacă se suspicionează ceva anormal

Hemoragii oculte (gFOBT)	Fără risc asupra colonului Fără pregătiri intestinale Recoltare făcută acasă Ieftin	Sunt necesare modificări ale dietei (și posibil a medicației) înainte de testare Poate omite anumiți polipi sau tipuri de cancer Poate avea rezultate fals pozitive Nu este necesară evaluarea anuală Colonoscopia va fi necesară dacă se suspicionează ceva anormal Necesită evaluare anuală/bianuală
Determinarea AND din scaun	Fără risc direct asupra colonului Fără pregătiri intestinale Nu sunt necesare modificări ale dietei sau medicației înainte de testare Recoltare făcută acasă	Poate omite anumiți polipi sau tipuri de cancer Poate avea rezultate fals pozitive Destul de inovativ- poate avea probleme cu acoperirea de către asigurări Colonoscopia va fi necesară dacă se suspicionează ceva anormal Trebuie efectuat o dată la trei ani
Colonoscopie	În mod normal se poate vizualiza întregul colon Se poate face biopsies sau chiar rezeca polipul Poate fi de ajutor în indentificarea altor patologii Efectuat o dată la 10 ani	Poate omite polipii mici Costuri ridicate (o testare costă mai mult decât alte teste) Există posibilitatea de a pierde o zi de muncă Riscuri minore de sângerări, fisuri intestinale sau infecții Necesită pregătire a intestinului În mod normal este necesară sedarea, în acest caz vei avea neovie să fi însoțit de cineva

Colonoscopie virtuală	Destul de rapid și sigur Poate vedea cu ușurință întregul colon Nu este nevoie de sedare Efectuat o dată la 5 ani	Poate omite polipii mici Poate avea rezultate fals pozitive Nu se pot exciza polipii în timpul testării Destul de inovativ- poate avea probleme cu acoperirea de către casa de asigurări Necesită pregătire a intestinului Colonoscopia va fi necesară dacă se suspicionează ceva anormal
Sigmoidoscopie flexibilă	Destul de rapid și sigur În mod normal nu necesită pregătire intestinală Nu necesită medic specialist Nu este nevoie de sedare Efectuat o dată la 5 ani	Nu este utilizat pe scară largă ca test de screening Se uită doar la aproximativ o treime din colon Poate omite polipii mici Nu se pot elimina toți polipii Poate fi un disconfort Risc foarte mic de sângerare, infecție sau ruptură intestinală Colonoscopia va fi necesară dacă se suspicionează ceva anormală

Programul care include testul de hemoragii oculte (**fecal guaiac - FOBT**) a demonstrat că reduce mortalitatea prin cancer colorectal în patru mari studii de control randomizate bazate pe populație după mai mult de 10 ani de supraveghere (tabelul 2). Rezultatele aparent superioare ale studiului din SUA au fost atribuite unei rate de colonoscopie mult mai ridicate, care la rândul ei s-a datorat testării FOBT mai frecvente și unui prag de test pozitiv mai mic.

Studiu	Țară	Frecvența screening-ului	Interval de vârstă (ani)	Perioada de supraveghere (ani)	Risc Relativ	95% Interval de încredere
Funen	Denmark	Annual Bianual	45-75	17	0,84 0,89	0.73–0.96 0.78–1.01
Minnesota	US	Annual Bianual	50–80	18	0.67 0.79	0.51–0.83 0.62–0.97
Nottingham	UK	Bianual	45–74	11.7	0.87	0.78–0.97
Goteberg	Sweden	Bianual	60–64	19	0.84	0.71–0.99

Tabel 2. Caracteristici, risc relativ și 95% interval de încredere pentru mortalitatea prin cancer colorectal a 4 studii randomizate controlate utilizând testul de hemoragii oculte .

gFOBT (Fecal Ocult Blood Test) guaiac este înlocuit cu testul imunochimic fecal mai precis (**TIF**) pentru programele de screening ale cancerului colorectal [17]. Acesta a arătat o absorbție îmbunătățită și capacitatea de a detecta în mod semnificativ mai multe cancere colorectale și adenoame avansate. Cu toate acestea, absorbția mai mare și pozitivitatea testului este probabil să extindă și mai mult serviciile de colonoscopie [19].

Persoanelor cu teste de sânge oculte fecale pozitive (**5 sau 6 probe testate pozitiv; sau 1-4 probe pozitive, urmate de orice rezultat pozitiv pe două truse de screening ulterioare**) li se indica **o colonoscopie de screening**. Pentru persoanele care nu doresc să aibă sau care nu pot tolera colonoscopia, colonoscopia virtuală CT ar putea fi luată în considerare. Colonoscopiile de urmărire vor fi determinate de rezultatele colonoscopiei.

Testele de screening au avut un impact pozitiv asupra tratamentului elective al cancerului colorectal prin depistarea timpurie a acestuia, utilizarea crescută a tehnicilor minim invazive și reducerea necesității rezecțiilor de cancer colorectal de urgență. De asemenea, a avut un impact pozitiv asupra mortalității post operatorii de 30 de zile și a ratelor de supraviețuire de 5 ani [19].

Recomandare gradul A

Screening pentru populația cu risc ridicat

Aproximativ 5% din cancerele colorectale se datorează antecedentelor familiale cu risc ridicat, sindromului Lynch și sindroamelor polipozei. Este important ca aceste sindroame familiale să fie identificate astfel încât atât cazurile diagnosticate cât și membrilor familiei să li se ofere un management adecvat. În alte 30% există o contribuție familială la etiologie, dar factorii genetici implicați rămân neclari, iar nivelul de risc este eterogen. Familiile considerate a avea un risc ridicat de cancer colorectal ar trebui investigate prin intermediul serviciilor genetice clinice, care ar trebui să ofere un program robust de supraveghere, asigurând utilizarea adecvată a testelor genetice, supravegherea în timp util și consiliere.

Recomandare gradul A

a) Clasificarea riscului în funcție de istoricul familial

Un istoric familial precis oferă o evaluare empirică a riscului. Statusul și vârsta la

diagnosticul tuturor cancerelor a membrilor familiei ar trebui documentate, precum și prezența unor caracteristici conexe, cum ar fi adenoamele colorectale. Valoarea evaluării riscurilor pe baza istoricului familial este limitată la familiile mici și la cele cu paternitate slab definită. Orientările actuale oferă o bază de dovezi detaliată pentru clasificarea nivelului de risc în funcție de istoricul familial și oferă recomandări de screening (rezumate în tabelul 3):

Tabel 3. Managementul persoanelor cu risc scăzut, moderat și ridicat de CCR

Risc	Risc relativ al CCR	Screening-ul colonoscopiei
Scăzut	<2	Niciuna
Scăzut - moderat	3-6	1 la vârsta de 55 ani
Moderat - mare		5- anual de la vârsta de 50 ani

Risc scăzut

Persoanele din acest grup au una dintre următoarele:

- Nu există antecedente familiale confirmate de cancer colorectal
- Nu există nicio rudă de prim grad cu cancer colorectal
- Doar o rudă de prim grad cu cancer colorectal, diagnosticat la vârsta de 50 ani sau mai mare

Persoanele cu risc scăzut ar trebui să fie liniștite, informate despre simptomele cancerului colorectal și încurajate să participe la Programul de screening al cancerului colorectal

Gradul de recomandare C

Risc redus-moderat

Acest grup cuprinde persoanele cu:

- O rudă afectată diagnosticată cu cancer colorectal sub 50 de ani
- Două rude de gradul I diagnosticate la vârsta de 60 de ani sau mai mari.

Recomandare gradul C

Riscul moderat mare

Acest grup cuprinde persoanele cu:

- Trei sau mai multe rude cu cancer colorectal într-o rudenie de prim grad * (dar nici una sub 50 de ani; un factor care conferă risc ridicat)
- Două rude diagnosticate cu cancer colorectal sub 60 de ani (sau cu o vârstă medie la diagnostic sub 60 de ani) într-o rudenie de prim grad *
- Ambii părinți diagnosticați cu cancer colorectal sub 60 de ani *

* O rudenie de prim grad este un grup familial în care fiecare individ afectat este de prim grad rudă cu ceilalți. Individul care dorește screeningul ar trebui să fie o rudă de prim grad a uneia dintre aceste rude afectate.

Persoanelor cu risc înalt moderat trebuie să li se indice colonoscopie la fiecare 5 ani de la vârsta de 50 până la 75 de ani.

Recomandare gradul A

Risc ridicat

Această categorie cuprinde sindromul Lynch și sindroamele polipozei. Criteriile de incluziune includ:

- Membru al unei familii cu polipoză adenomatoasă familială cunoscută (PAF) sau alt sindrom de polipoză
- Membru al unei familii cu sindrom Lynch cunoscut
- Pedigree sugestiv al moștenirii dominant autozomal pentru cancerul colorectal (sau alte asociate cu sindromul Lynch) (criteriile Amsterdam – enumerate mai jos)
- Pedigree indicativ al moștenirii recesiv autozomal, sugestiv pentru polipoza asociată genei MYH (polipoza adenomatoasă recesivă autosomală familială)

În 1990, în urma unei conferințe la Amsterdam, **International Collaborative Group (ICG)** au elaborat criterii clinice, cunoscute azi ca și criteriile Amsterdam, pentru identificarea pacienților cu risc de a dezvolta cancer colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC) [20].

Criteriile Amsterdam (Amsterdam I)

- 3 sau mai mulți membri ai unei familii cu diagnostic de certitudine de HNPCC, dintre care unul este rudă de gradul I cu ceilalți doi;
- 2 generații successive afectate;
- 1 sau mai multe persoane diagnosticate cu tumori maligne de colon înainte de vârsta de 50 ani.

În 1999, criteriile Amsterdam I au fost revizuite pentru a include forme de cancer extracolonic și acestea sunt cunoscute sub numele de criteriile Amsterdam II.

Criteriile Amsterdam modificate (Amsterdam II)

- 3 sau mai mulți membri ai unei familii diagnosticați cu cancere asociate cu HNPCC (colorectale, endometriale, de intestin subțire, ureter sau pelvis renal, gastric, ovarian, tumori cerebrale – sindromul Turcot și adenoame ale glandei sebacee sau kerato acantoame – sindromul Muir-Torre), dintre care unul este rudă de gradul I cu ceilalți doi;
- afectarea trebuie să includă cel puțin două generații;
- 1 sau mai multe persoane diagnosticate cu tumori maligne de colon înainte de vârsta de 50 ani;
- polipoza adenomatoasă familială trebuie exclusă.

Recomandare gradul A

▪ **Sindromul Lynch**

Această afecțiune moștenită prin transmitere autozomal dominantă, se datorează mutației liniei germinale la una dintre genele de reparație ale ADN-ului și prezintă un risc de 50–70% pe durata vieții de cancer colorectal (adesea în curs de dezvoltare la o vârstă fragedă), precum și o incidență crescută a altor tipuri de cancer. Cancerele sunt **caracterizate prin instabilitate microsatelită și pierderea proteinei de reparație**, detectabile prin colorarea imuno histochimică. Există o preponderență a cancerului mucinos și cel pe colonul drept în comparație cu populațiile de cancer colorectal sporadic. Indicațiile pentru testarea instabilității microsatelite sunt în creștere, cu dovezi recente care susțin utilizarea acestuia la toți pacienții cu cancer colorectal.

Sunt disponibile linii directe complete pentru managementul indivizilor cu sindrom Lynch și oricine este suspectat că ar avea această patologie trebuie să fie trimis la o unitate de Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020
Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601

genetică clinică. Punctele importante pentru clinicianul care gestionează acești pacienți sunt:

- Carcinogeneza este accelerată, impunând intervale de screening colonoscopice de cel mult 2 ani.
- Există dovezi că aspirina reduce semnificativ riscul de cancer colorectal.
- Riscul de cancer metacron este mare, iar colectomia extinsă trebuie luată în considerare în locul colectomiei segmentare pentru tratamentul cancerului colorectal.
- Histerectomia abdominală totală profilactică și salpingo-ooforectomia bilaterală trebuie oferite femeilor afectate care au ajuns la sfârșitul vieții de reproducere, mai ales dacă sunt supuse unei intervenții chirurgicale pentru cancer colorectal [21].

Supravegherea colonoscopică a purtătorilor de mutație a sindromului Lynch ar trebui să înceapă la vârsta de 25 de ani și să continue la fiecare 12–24 luni până la vârsta de 75 de ani sau până când co-morbiditatea îl face clinic inadecvat.

Recomandare gradul B

În familiile care manifestă cancer gastric ca parte a fenotipului, endoscopiagastrointestinalăsuperioară bianuală trebuie luată în considerare de la vârsta de 50 de ani și va continua până la 75 de ani.

Recomandare gradul C

▪ Polipoza adenomatoasă familială (PAF)

Acest sindrom moștenit dominant se caracterizează prin dezvoltarea a sute de adenoame colorectale încă din copilărie târzie și are ca rezultat un risc de cancer colorectal care se apropie de 100% până la vârsta de 50 de ani. La aproximativ 20% din pacienții cu FAP, trăsătura genetică provine dintr-o nouă mutație. Cele mai importante manifestări extra colonice sunt adenoamele și carcinoamele duodenale și peri-ampulare și boala desmoidă.

Ghiduri complete pentru managementul persoanelor cu polipoză adenomatoasă familială sunt disponibile, și oricine este suspectat de a avea această patologie ar trebui să fie trimis la o unitate de genetică clinică sau un centru specializat în polipoză. Puncte importante pentru clinicianul care gestionează acești pacienți sunt:

- Testarea genetică (sau screeningul endoscopic dacă nu a fost identificată nicio mutație) ar trebui să înceapă la vârsta de 12 ani, cu excepția cazului în care copilul este simptomatic.
- Chirurgia profilactică ca element principal al managementului, genotipul, fenotipul și circumstanțele personale.
- Este necesară urmărirea pe tot parcursul vieții, cu supravegherea anuală a rectului sau a porțiunii ileo-anale.
- Examinarea endoscopică a duodenului folosind o perspectivă laterală, trebuie să înceapă la vârsta de 30 de ani și să continue la intervale determinate de severitate a bolii.

Colonoscopia anuală trebuie oferită purtătorilor de mutație, de la diagnostic până la apariția polipului moment în care se indică intervenția chirurgicală

Recomandare gradul B

Indivizii din familiile în care nu se poate identifica mutația și nu este posibilă analiza legăturilor genetice, ar trebui să existe o supraveghere anuală de la vârsta de 13-15 la 30 de ani și la fiecare 3 - 5 ani până la 60 de ani.

Recomandare gradul B

Pentru pacienții la care s-a efectuat colectomie totală cu anastomoză ileorectală sau proctocolectomie cu anastomoză ileo-anală, se recomandă supravegherea endoscopică anuală a rectului.

Recomandare gradul B

Se recomandă endoscopia gastrointestinală superioară (utilizând un endoscop de vedere laterală) la intervale determinate de stadiul Spigelman pentru purtătorii de mutație. [22]

Recomandare gradul C

▪ Polipoza asociată MYH (mutația Y homolog)

Acest sindrom de polipoză recunoscut recent are o suprapunere considerabilă cu Polipoza Adenomatosa Familială, deși dimensiunea polipului este adesea considerabil mai mică, iar manifestările extra-intestinale sunt mai puțin frecvente. Managementul colonului și rectului este în esență același cu cele ale polipozei adenomatoase familiale, deși unii indivizi cu un mic polip pot fi gestionați endoscopic, fără a fi necesară o intervenție chirurgicală profilactică.

Supravegherea colonoscopică este recomandată în fiecare an de la vârsta de 25 de ani pentru persoanele care sunt purtătoare de MYH bi-alelice (sau purtători homozigoti ai altor defecte ale genei BER)

Recomandare gradul C

Endoscopia digestivă superioară la intervale de 3 - 5 ani este recomandată de la vârsta de 30 de ani. [23]

Recomandare gradul C

▪ Polipoza serată / sesilă

Această afecțiune slab înțeleasă se caracterizează prin dezvoltarea de mai mulți polipi hiperplazici, polipi serati, sesili și adenoame serate. Se pare că există un element moștenit, dar genele responsabile nu au fost încă identificate, iar testele genetice nu sunt disponibile.

Se recomandă colonoscopia anuală de supraveghere. Rudele de gradul I ar trebui să aibă la 5 ani screening de la vârsta de 30 de ani. [24]

Recomandare gradul C

▪ **Sindromul Peutz-Jeghers**

Acest sindrom moștenit dominant are ca rezultat polipi gastro-intestinali caracteristici, în special în intestinul subțire și pigmentare peri-orală. Riscul de cancer gastrointestinal și alte tipuri de cancer este substanțial. Acești pacienți trebuie trimiși la o unitate de genetică clinică sau un centru specializat în polipoză.

La 8 ani se recomandă o colonoscopie de bază și o endoscopie gastrointestinală superioară. Dacă se detectează polipi importanți, endoscopia trebuie repetată la fiecare 3 ani. Dacă nu există polipi importanți la endoscopia inițială, supravegherea de rutină se repetă la vârsta de 18 ani sau mai devreme în caz de apariție a simptomelor și apoi la fiecare 3 ani.

Recomandare gradul C

Depistarea intestinului subțire folosind endoscopia capsulelor video (ECV) trebuie efectuată la fiecare 3 ani, de la vârsta de 8 ani sau mai devreme, dacă pacientul este simptomatic. Enterografia cu rezonanță magnetică (ERM) sau CVCT sunt alternative rezonabile la pacienții adulți, dar CVCT nu este favorizată la copii din cauza expunerii la radiații.

Recomandare gradul C

▪ **Polipoza juvenilă**

Acesta este un sindrom rar datorat mutației genelor SMAD4 sau BMPR1A, care are ca rezultat polipi tipici, în special în intestinal gros. Riscul de cancer colorectal este cuprins între 10 și 40%, iar cancerul gastric în jur de 25%. Managementul se face de obicei prin polipectomie endoscopică, cu intervale de supraveghere de 1-3 ani, în funcție de mărimea polipului. Uneori este necesară o intervenție chirurgicală (colectomie, proctocolectomie sau gastrectomie).

Cei care au o mutație SMAD4 frecvent au, de asemenea, telangiectazie hemoragică ereditară, astfel încât sângerarea sau anemia poate să nu se datoreze polipilor juvenili, iar investigațiile adecvate pentru a exclude malformațiile arteriovenoase asociate ar trebui făcute înainte de orice anestezic general. Acești pacienți trebuie orientați spre o unitate de genetică clinică sau la un centru specializat în polipoză.

Supravegherea colonoscopică pentru persoanele cu risc și purtătorii de mutație este recomandată la fiecare 1-2 ani de la vârsta 15-18 ani sau mai devreme, dacă individual este simptomatic până la vârsta de 70 de ani.

Recomandare gradul C

Endoscopia digestivă superioară se recomandă la fiecare 1-2 ani de la vârsta de 25 de ani.

[23]

Recomandare gradul C

BIBLIOGRAFIE

1. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ et al., Colonoscopy vs. Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM): Rationale for Study Design, Randomized Controlled Trial *Am J Gastroenterol*, 2017 Nov;112(11):1736-1746. doi: 10.1038/ajg.2017.286.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015.
3. Halligan S et al., Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 1185–93.
4. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259: 393–405.
5. Atkin W, Dadswell E., Wooldrage K et al., Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial, *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1194-202. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62186-2. Epub 2013 Feb 14.
6. McFarland EG et colab. ACR Colon Cancer Committee white paper: status of CT colonography 2009. *J Am Coll Radiol* 2009; 6: 756–72. e4
7. Neri E, Halligan S, Hellstrom M, Lefere P, Mang T, Regge D, Stoker J, Taylor S, Laghi A. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2013; 23: 720–9.
8. Burling D. CT colonography standards. *Clin Radiol* 2010; 65:474–80
9. British Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (BSCAR), The Royal College of Radiologists. (2014). Guidance on the use of CT colonography for suspected colorectal cancer.
10. Smith NJ, Bees N, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Brown G. Preoperative computed tomography staging of Non metastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 1030–6.
11. Dighe S et colab. Diagnostic precision of CT in local staging of coloncancers: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2010; 65: 708–19.
12. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333: 779.
13. Moran, B.J., Holm, T., Brannagan, G., Chave, H., Quirke, P., West, N., Brown, G., Glynne-Jones, R., Sebag-Montefiore, D., Cunningham, C., Janjua, A.Z., Battersby, N.J., Crane, S. and McMeeking, A. (2014), The English National Low Rectal Cancer Development Programme: key messages and future perspectives. *Colorectal Dis*, 16: 173-178. <https://doi.org/10.1111/codi.12501>
14. Burling D. CT colonography standards. *Clin Radiol* 2010; 65:474–80
15. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91–103.
16. Williams JG, Pullan RD, Hill J, Horgan PG, Salmo E, Buchanan GN, Rasheed S, McGee SG, Haboubi N. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position



- statement. *Colorectal Dis* 2013; 15(Suppl 2): 1–38.
17. Halloran SP, Launoy G, Zappa M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition–Faecal occult blood testing. *Endoscopy* 2012; 44(Suppl 3): SE65–87.
 18. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015; 64: 1327–37.
 19. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jun;103(6):1541-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x. Epub 2008 May 13. PMID: 18479499.
 20. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010 May;59(5):666-89. doi: 10.1136/gut.2009.179804. PMID: 20427401.
 21. Vasen HF et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812–23.
 22. Vasen HF et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704–13.
 23. Cairns SR et al., Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666–89.
 24. Edelstein DL et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* 2013; 62: 404–8



5. Multidisciplinaritate

Ideea de abord multidisciplinar al pacienților neoplazici este implementată în câteva state cu un sistem sanitar bine dezvoltat din SUA, Australia, precum și în unele state din Europa. Obiectivul cheie al echipei multidisciplinare este acela de a asigura pacientului un management al bolii efectuat de o echipă specializată [1]. Este bine cunoscută legătura directă dintre creșterea supraviețuirii în cancerul mamar și esofagian și tratamentul chirurgical efectuat de echipe supraspecializate [2,3].

Într-un studiu efectuat în Marea Britanie, mai mult de 90% din respondenți au considerat că munca în echipă a îmbunătățit luarea deciziilor clinice, a relizat o îngrijire mai coordonată a pacientului, îmbunătățind pe ansamblu calitatea îngrijirii medicale acordate pacienților [4].

Studii efectuate în Marea Britanie au demonstrat că prin abord specializat multidisciplinar a fost îmbunătățită supraviețuirea la 5 ani în cancerul colo-rectal și cel esofagian [5,6]. În cazul cancerelor de sân, ale creierului și ale sistemului nervos central ghidurile britanice recomandă ca echipa multidisciplinară să cuprindă chirurghi, anesteziști, radiologi, anatomo-patologi, oncologi, specialist în îngrijirea clinică, și alți profesioniști în domeniul sănătății, precum și un coordonator al echipei multidisciplinare [7,8].

Convingerea că deciziile terapeutice de înaltă calitate necesită discuții între experți, pe baza datelor clinice, imagistice și anatomo-patologice, informații despre factorii de risc ai pacienților, precum și comorbiditățile acestora, alături de preferințele lor terapeutice [9].

Există la ora actuală și controverse în abordarea multidisciplinară a cancerului colo-rectal. Astfel, un studiu privind neoplasmele digestive superioare care au beneficiat de abord în echipă multidisciplinară a analizat dacă deciziile luate în echipă complexă au fost implementate și au fost analizate motivele care au stat la baza deciziilor de neaplicare a acestora. S-a descoperit că 15% dintre deciziile echipei multidisciplinare nu s-au pus în aplicare și atunci când decizia terapeutică s-a modificat a avut la bază neluarea în calcul a preferinței pacientului precum și neevaluarea corectă a stării de sănătate pacientului la momentul luării deciziei inițiale [10].

Modificările de tratament ale echipei multidisciplinare poate avea ca efect întârzierea inițierii tratamentului și totodată poate duce la scăderea beneficiilor abordului multidisciplinar [11].

Deși, în România, echipele multidisciplinare s-au consolidat în jurul a 3 specialități: gastroenterologie, chirurgie, oncologie, în ultima decadă au aderat și specialitățile de anatomopatologie și radiologie, precum și asistentele medicale specializate în îngrijiri pe patologie colorectală.

Aceste echipe multidisciplinare ar trebui să privească în perspectivă, să înțeleagă și să integreze și specialiști din domenii complementare, cum ar fi: biochimist-genetician, radioterapeut, psiholog, care să acorde premisele unui tratament individualizat al cancerului colo-rectal.

De asemenea, aceste echipe multidisciplinare ar trebui să se preocupe de formarea unei tinere generații, care ulterior să participe la consolidarea acestora. Echipele multidisciplinare implicate în patologia cancerului colorectal, trebuie să recunoască mecanismele fiziopatologice ale bolii, soluțiile complexe de tratament și să dezvolte noi căi de abordare multimodală. Se iau de asemenea în considerare, beneficiile consilierii psihologice și îmbunătățirea relației medic-pacient, bazată uneori chiar spre încurajarea solicitării unei a doua opinii medicale de specialitate.

Recomandare gradul A

5.1. Managementul chirurgical

Ministerul Sănătății a publicat pe baza unor ghiduri naționale de recomandare pentru suspexții de cancer, pe baza simptomelor și semnelor cu risc ridicat, așa-numita "regulă de 2 săptămâni". Aceasta regulă presupune ca unitățile medicale ar trebui să consulte în proporție de 95% din pacienți în termen de 2 săptămâni [12]. Aplicarea tratamentului în cancerul colorectal nu trebuie să depășească 62 de zile de la "regula de 2 săptămâni" respectiv 31 de zile de la data deciziei de tratament. Cu toate acestea, accentul principal ar trebui să fie pus pe calitate și rezultate mai degrabă decât pe timpul până la tratament [13].

Tratamentul chirurgical trebuie să înceapă în maximum 31 de zile de la decizia de a trata.

Recomandare gradul C

5.2. Echipa multidisciplinară

Tratamentul de calitate al cancerului depinde de coordonarea între mai multe tratamente și furnizori de tratament, de schimbul de informații tehnice și de comunicarea eficientă între clinică, asistență medicală și alte discipline implicate în gestionarea pacienților. Echipele multidisciplinare ar trebui să îmbunătățească coordonarea, comunicarea și luarea deciziilor între membrii echipei de asistență medicală și pacienți urmărind astfel obținerea unor rezultate mai bune. Acest lucru poate fi realizat prin comunicarea cât mai bună cu pacientul, sondaje ale pacienților și menținerea unei bune relații cu îngrijitorii acestora. Feedback-ul trebuie evaluat sistematic, iar orice modificări aduse îngrijirii atât pentru populația generală de pacienți, cât și pentru pacienții individuali, trebuie revizuite și evaluate ulterior de către echipă pentru a vedea dacă s-a realizat o îmbunătățire [14].

Echipa multidisciplinară de bază specializată în cancer colorectal ar trebui să includă:

- Chirurghi specialiști (cel puțin 2);
- Medic oncolog;
- Radiolog cu experiență în patologia sistemului digestiv;
- Anatomo-patolog;
- Gastroenterolog cu competență în colonoscopie;
- Asistent medical specializat în îngrijirea pacienților cu colostoma- stomaterapeut;
- Specialist în îngrijiri paliative;
- Coordonator al echipei;
- Asistență administrativă (inclusiv manager de date).
- Coordonator de studii clinice sau asistent medical de cercetare;

Echipa multidisciplinara extinsa ar trebui să includă pe lângă cea de baza și:

- Chirurg specializat în intervenții hepatice;
- Chirurg toracic;
- Radiolog intervențional;
- Dietetician;

- Psihiatru/psiholog clinic;
- Asistent social;
- Genetician;
- Medic specialist în screening.

Planurile de management pentru toți pacienții cu cancer colorectal trebuie revizuite de o echipă multidisciplinară specializată în cancerul colorectal.

Recomandare gradul C

Specializarea chirurgicală

Au existat o serie de rapoarte de evaluare a efectelor specializării chirurgicale și a transferului pacientului (atât numărul de cazuri tratate per chirurg, cât și pe spital) asupra rezultatelor de tratament a cancerului colorectal, astfel încât o mai bună experiență chirurgicală și o mai bună pregătire a chirurgului este asociată cu rezultate îmbunătățite, în special în cancerul rectal [15].

Aceste beneficii de specializare chirurgicală sunt mai pronunțate în tratamentul cancerului rectal decât în cancerul de colon. Șase din opt studii de bună calitate au arătat efecte semnificative asupra calității intervenției chirurgicale (evaluată prin rate de complicație sau marjă de excizie fără tumori) și rate locale de recidivă [16]. O experiență mai mare este, de asemenea, asociată cu o spitalizare mai redusă a pacientului.

Se recomandă ca fiecare chirurg din echipa multidisciplinară să efectueze în mod ideal un minim de 20 de rezecții radicale ale cancerului colorectal pe an.

Chirurgia pentru cancerul colorectal trebuie efectuată de către chirurghi cu pregătire și experiență corespunzătoare, care lucrează în cadrul unei echipe multidisciplinare.

Recomandare gradul B

Rolul specialistului în asistenta clinică colorectală

Departamentul de Sănătate a subliniat inițial rolul important al specialistului în asistența clinică pentru a oferi sprijin psihologic, pentru o mai bună comunicare cu pacientul și eficientizarea proceselor de diagnostic și tratament, ducând astfel la o înaltă calitate a serviciilor medicale și la obținerea unor rezultate mai bune.

Acesta acționează în mod autonom și își folosește formarea și experiența în domeniul cancerului colorectal pentru a ajuta pacienții cu preocupările și problemele lor, în timp ce aceștia sunt supuși evaluării, diagnosticării, tratamentului și urmăririi bolii lor. Este văzut ca un lucrător cheie și este persoana din cadrul echipei, care este cea mai accesibilă pentru pacienți, lucrând îndeaproape cu ei și familiile lor / îngrijitorii lor pentru a oferi informații și sprijin constant în fiecare etapă a îngrijirii lor.

Recomandare gradul B



UNIUNEA EUROPEANĂ



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

5.3. Îngrijire peri-operatorie

Intenția tratamentului, fie curativ, potențial curativ sau paliativ, trebuie discutată în cadrul echipei multidisciplinare și comunicată pacientului și echipei de asistență medicală primară.

Cu toate acestea, trebuie evitată intervenția chirurgicală pentru cancerul colorectal dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile potențiale, cum ar fi atunci când pacientul are comorbiditate majoră sau tumora este considerată nerezecabilă. În această situație, o opinie suplimentară de la un alt chirurg, sau chirurgi, sau alți profesioniști relevanți, este încurajată în cazul în care există preocupări în curs de desfășurare cu privire la această decizie în mintea chirurgului, pacientului, rudelor sau îngrijitorilor.

Recomandare gradul B

5.4. Optimizarea comorbidităților și stratificarea riscurilor

Este din ce în ce mai necesar să se ia în considerare chirurgia cancerului colorectal la pacienții în vârstă și cu risc ridicat, care au adesea comorbidități multiple și semnificative. Un pregătire preoperatorie de calitate va reduce morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. Optimizarea preoperatorie trebuie luată în considerare în chirurgia non-urgentă și trebuie inițiată în comun cu corectarea anemiei, controlul hipertensiunii arteriale și diabetului și reducerea sau renunțarea la fumat și alcool. Este încurajată utilizarea de rutină a sistemelor de notare, pentru evaluarea riscului operator [17]. Evaluarea funcției cardiopulmonare trebuie luată în considerare pentru stratificarea cazurilor cu risc ridicat [18]. Cu toate acestea, aceste sisteme de stratificare, pot fi dificil de aplicat riscului individual al pacientului și trebuie interpretate cu prudență și de către chirurgi și anesteziști cu experiență.

Recomandare gradul C

5.5. Luarea deciziilor în cunoștință de cauză

Consimțământul în cunoștință de cauză este procesul de luare a unei decizii comune între pacient și clinician, cu aducerea la cunoștință despre tratamentul recomandat și probabilitatea unui rezultat pozitiv, alternativele care pot fi disponibile, oferirea unor informații clare cu privire la beneficiile și riscurile tratamentelor propuse și alternative, procesul real de tratament și implicațiile privind refuzul unui tratament. O înregistrare scrisă a consimțământului, semnată de pacient și de clinician ar trebui să fie ultima parte a acestui proces.

Se recomandă ca membrii de bază ai echipei multidisciplinare specializată în cancerul colorectal să fi beneficiat de o formare adecvată a competențelor de comunicare. Pacienților trebuie să li se ofere o copie a corespondenței lor. Trebuie furnizate informații privind recuperarea imediată după intervenția chirurgicală și calea de recuperare îmbunătățită.

Comorbiditățile recunoscute asociate tratamentului trebuie discutate și documentate pe deplin, în special hemoragia, infecția, tromboembolismul venos și riscul pentru o stoma neplanificată. Rezultatele funcționale în ceea ce privește diferite aparate și sisteme ale

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601



organismului în urma intervenției chirurgicale colorectale ar trebui să facă parte din discuția generală despre rezultatele și așteptările de tratament.

Un specialist în asistență medicală ar trebui să fie disponibil pentru a oferi sprijin, asistență, informații și consiliere fiecărui pacient și pentru a funcționa ca "lucrător-cheie" sau "manager de caz". Acesta ar trebui să aibă expertiză specifică în cancerul colorectal și să fie instruit în abilitățile de comunicare și consiliere.

Pacienții cu cancer colorectal trebuie să aibă acces, încă din momentul diagnosticării, la un specialist în asistență medicală care îi va acorda consiliere pre și postoperatorie, inclusiv cu privire la îngrijirea unei posibile colostomii.

Recomandare gradul C

Pacienților ar trebui să li se ofere informații scrise, resurse și copii ale corespondenței relevante.

Recomandare gradul C

Toți pacienții supuși unei intervenții chirurgicale trebuie să aibă consimțământul în cunoștință de cauză. Consimțământul scris trebuie obținut de către chirurgul operator.

Recomandare gradul C

5.6 . Îngrijire centrată pe individ

Pacienții trebuie să conștientizeze că managementul cancerului lor este individualizat și complex. Să li se explice și să înțeleagă, că orice întârziere apărută din momentul diagnosticării până în momentul începerii tratamentului, cum ar fi necesitatea unor investigații suplimentare, tratamente neoadjuvante sau discuțiile din cadrul echipelor multidisciplinare, poate aduce beneficii suplimentare.

Pacienții trebuie să înțeleagă, de asemenea, ca răspunsul la tratament poate fi imprevizibil, iar multe dintre efectele secundare pot fi adesea neplacute. Aceste incertitudini trebuie abordate în mod deschis, iar pacienții să poată lua decizii în cunoștință de cauză cu privire la îngrijirea lor, în parteneriat cu profesioniștii din domeniul sănătății. Aceste decizii pot fi supuse revizuirii periodice adecvat în timpul tratamentului, pentru a putea fi adaptate la orice schimbare a circumstanțelor și pentru a permite pacientului posibilitatea de a discuta sau de a le reevalua.

Profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să subestimeze impactul psihologic și social al unui diagnostic de cancer colorectal asupra individului, precum și al familiei, aparținătorilor. Există o variație largă în reacțiile lor, capacitatea lor de a face față și de a integra informațiilor primite, care pot fi supuse emoțiilor puternice și anxietății. Abilitățile de comunicare și ascultare pentru astfel de pacienți trebuie să fie exemplare, întrucât acestea reprezintă o parte vitală a călătoriei pacientului, de la tratament, la recuperare și eventual reajustarea vieții dincolo de spital.

Cel mai important este faptul că, tratamentul cancerului colorectal trebuie să țină cont de preferințele individuale și să fie livrat cu demnitate, compasiune și respect atât pacienților cât și aparținătorilor.



Studiile clinice efectuate de NCRI 1 (Institutul national de cercetare al cancerului- M.Britanie si Irlanda) aduc instrumente necesare echipelor multidisciplinare si pacientilor vulnerabili sa ia decizii in cunostinta de cauza [19,20].

Recomandare gradul A

BIBLIOGRAFIE

1. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? Cath Taylor Source: BMJ: British Medical Journal, Vol. 340, No. 7749 (3 April 2010), pp. 743-745
2. Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. Eur Cancer 2006;42:2480-91.
3. Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. Dis Esophagus 2006;19:496-503.
4. Taylor C, Ramirez AJ. Multidisciplinary team members' views about MDT working: results from a survey commissioned by the National Cancer Action Team. 2009. www.ncin.org.uk/md
5. Morris E, Haward RA, Gilthorpe MS, Craigs C, Forman D. The impact of the Calman-Hine report on the processes and outcomes of care for Yorkshire's colorectal cancer patients. Br J Cancer 2006;95:979-85.
6. Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw GR, Hodzovic I, et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. Dis Esophagus 2006;19:164-71.
7. Cancer Guidance Sub-Group of the Clinical Outcomes Group. Improving outcomes in breast cancer. London: DH.1996.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on cancer services: improving outcomes for people with brain and other CNS tumours. NICE, 2006.
9. Catt S, Fallowfield L, Jenkins V, Langridge C, Cox A. The informational roles and psychological health of members of 10 oncology multidisciplinary teams in the UK. Br J Cancer 2005; 93: 1092-7.
10. Blazeby JM, Wilson L, Metcalfe C et al. Analysis of clinical decision-making in multidisciplinary cancer teams. Ann Oncol 2006; 17: 457-60.
11. Wood, J. J., Metcalfe, C., Paes, A., Sylvester, P., Durdey, P., Thomas, M. G., & Blazeby, J. M. (2008). An evaluation of treatment decisions at a colorectal cancer multi-disciplinary team. Colorectal Disease, 10(8), 769-772. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01464.
12. Hitchins CR, Lawn A, Whitehouse G, McFall MR. The straight to test endoscopy service for suspected colorectal cancer: meeting national targets but are we meeting our patients' expectations? Colorectal Dis 2014; 16: 616- 9.
13. Murchie P, Raja EA, Brewster DH, Campbell NC, Ritchie LD, Robertson R, Samuel L, Gray N, Lee AJ. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: effect on disease stage and survival. Br J Cancer 2014; 111: 461- 9.
14. Fennell ML, Das IP, Clauser S, Petrelli N, Salner A. The organization of multidisciplinary

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601





- care teams: modeling internal and external influences on cancer care quality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2010: 72– 80.
15. Etzioni DA, Young-Fadok TM, Cima RR, Wasif N, Madoff RD, Naessens JM, Habermann EB. Patient survival after surgical treatment of rectal cancer: impact of surgeon and hospital characteristics. *Cancer* 2014; 120: 2472– 81.
 16. Archampong D, Borowski D, Wille-Jorgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD005391.
 17. Richards CH, Leitch FE, Horgan PG, McMillan DC. A systematic review of POSSUM and its related models as predictors of post-operative mortality and morbidity in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1511– 20.
 18. West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, Grocott MP. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth* 2014a; 112: 665– 71.
 19. Colonoscopy vs. Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM): Rationale for Study Design <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29016565>
 20. NCRI Colorectal Cancer CSG Annual Report 2017-18 <http://csg.ncri.org.uk/wp-content/uploads/2018/10/NCRI-Colorectal-Cancer-CSG-2017-2018-Annual-Report.pdf>



6. Managementul multidisciplinar în cancerul colo-rectal

6.1 Introducere

Ghidurile clinice publicate de NICE (CG 131) în noiembrie 2011 au definit trei categorii largi de cancer de rect, referitoare la riscul de recurență locală pelvină (LR) în urma tratamentului și reprezintă un punct de plecare util pentru a lua în considerare strategia de tratament. Utilizarea din ce în ce mai răspândită a exciziei totale mezorectale (TME), care implică disecția meticuloasă a fasciei mezorectale (MRF) [1] a avut un impact major în reducerea LR a cancerului de rect. Grupurile LR „scăzute” și „moderate” pot fi considerate ca „resecabile” sau „operabile”, deoarece marginea chirurgicală de rezecție MRF nu este amenințată. Grupul cu risc ridicat de LR prezintă un risc semnificativ de implicare a marjei de rezecție a MRF chirurgicale, cu excepția cazului în care se poate obține preoperator o formă de scădere a tumorii.

În plus, atât grupurile cu risc moderat „moderat”, cât și „cu risc ridicat” de LR prezintă un risc semnificativ de a dezvolta o boală metastatică la distanță, care este principala cauză a decesului. Aceste conexiuni determină tratamentul actual și strategiile de cercetare clinică.

Toți pacienții cu cancer de rect care sunt considerați pentru o intervenție chirurgicală curativă ar trebui să aibă o stadializare locoregională prin RMN de înaltă rezoluție a pelvisului, cu excepția cazurilor în care există contraindicații.

Recomandare gradul B

Rapoartele RMN trebuie standardizate pentru a îmbunătăți caracterul complet al datelor de stadiu minim.

Recomandare gradul C

Etapele investigațiilor ar trebui revizuite de echipa multidisciplinară, în contextul istoricului și descoperirilor clinice ale pacienților, a histologiei și a rezultatelor altor investigații pentru a decide cu privire la gestionarea ulterioară a pacientului.

Recomandare gradul C

Echipele multidisciplinare trebuie să coreleze stadializarea radiologică pre-tratament cu stadiul patologic post-chirurgical.

Recomandare gradul C

Radioterapia și chimioterapia pentru cancerul de rect trebuie administrate numai după discuții și acorduri de către echipa multidisciplinară, în cadrul unor recomandări conforme cu ghidurile naționale.

Recomandare gradul C

6.2. Cancer rectal precoce (cT1-2 N0 M0, MRF -ve)

Introducerea screening-ului populațional a patologiei intestinale, combinat cu un acces îmbunătățit la serviciile de diagnostic, a dus la o diagnosticare precoce a cancerului rectal. Termenul de cancer rectal precoce (ERC) cuprinde un set de caracteristici macroscopice și microscopice care caracterizează tumorile cu un prognostic excelent care urmează chirurgia standard. Astfel de tumori pot fi de asemenea adaptate tehnicilor locale care urmăresc păstrarea rectului și reducerea morbidității legate de tratament.

Trebuie explicat pacienților și membrilor familiei sau îngrijitorilor (după caz) că, din cauza unor dovezi clinice de bună calitate insuficiente, tratamentul optim pentru cancerul rectal precoce este incert.

Recomandare gradul C

Trebuie oferit pacienților cu cancer de rect precoce oportunitatea de a participa la studii clinice (dacă sunt eligibile) care evaluează opțiunile de tratament pentru cancerul rectal precoce.

Recomandare gradul C

6.2.1 Evaluarea clinică a leziunilor de cancer colorectal precoce (SPECC)

Există capcane particulare asociate cu evaluarea leziunilor de cancer colorectal precoce și este important ca MDT să demonstreze expertiză adecvată în evaluarea clinică, radiologică și histopatologică a acestor cazuri. Evaluarea ar trebui să includă în mod optim:

1. Vizualizare detaliată a leziunii prin colonoscopie, spălarea tumorii pentru a-i caracteriza dimensiunile, morfologia și marginile. Biopsiile ar trebui să fie orientate către partea cea mai suspectă a leziunii pentru malignitate.

2. Documentarea localizării leziunii rectale SPECC în raport cu marginea superioară a canalului anal (inel anorectal) și cadran al peretelui intestinal (anterior, lateral stâng, posterior, lateral drept) folosind o combinație de examinare rectală digitală sau proctoscopie flexibilă sau rigidă.

3. Imagistica leziunii, inclusiv RMN pelvis ± ecografie endorectală (ERUS). RMN va localiza leziunea recurentă, în raport cu baza pelvisului, organele anterioare, peritoneul și MRF (fascia mezorectală) și va caracteriza orice extensie T3, EMVI (invazie vasculară extraparietală) sau ganglionii limfatici observați în mezorect.

4. ERUS este cea mai precisă modalitate de a diferenția cancerul rectal T1 respectiv T2, dar este foarte dependent de operatori și nu este disponibil universal [2].

5. Trebuie apreciat că obținerea unui diagnostic definitiv histopatologic prin biopsie poate fi eronat fie prin eroare de eșantionare (biopsii superficiale sau prelevarea unei componente adenomatoase), fie prin variabilitate în interpretarea histopatologică. În cazul în care este suspectată clinic malignitatea sau biopsiile raportează modificări displazice de grad înalt, atunci trebuie luată în considerare evaluarea de specialitate.

Pacienții cu neoplasme rectale semnificative (leziuni SPECC) trebuie evaluați în mod adecvat înainte de orice tratament definitiv.

Recomandare gradul C

Pacienții cu neoplasme rectale semnificative (leziuni SPECC), care pot fi adecvate pentru tratamentul cu conservare rectală funcțională, ar trebui să aibă acces la evaluare și gestionare ulterioară de către echipa multidisciplinară.

Recomandare gradul C

6.2.2 Polipii de cancer rectal pT1 excizați

Un polip rectal malign pT1 este un adenocarcinom care apare în interiorul unui adenom preexistent în care celulele tumorale au traversat mucoasa musculară, extinzându-se în submucoasă, dar nu și musculatura proprie [3]. Aceasta este adesea o constatare neașteptată care urmează polipectomiei sau a studierii mucoasei endoscopice pe leziuni presupuse a fi benigne.

Aproape toți polipii rectali maligni îndepărtați local sunt cancer de stadiu I și sunt asociați în general cu un prognostic excelent. Fără un tratament suplimentar, riscurile sunt de recurență luminală și progresie a ganglionilor limfatici mezorectali. Ghidurile actuale consideră că 1 mm de marginea rezecției implică leziunea carcinomatoasă, dar dovezile recente sugerează că riscul de recurență este cel mai mare numai atunci când tumora este prezentă la marginea rezecției sau în țesutul sectionat [4]. Factorii de risc pentru implicarea ganglionilor limfatici includ extinderea invaziei submucoase, invazia limfo-vasculară intramurală (LVI) și diferențierea slabă.

Rezecția treptată a neoplasmelor rectale semnificative (leziunile SPECC) ar trebui să fie evitată, deoarece acest lucru poate exclude observația completă a exciziei și poate complica evaluarea caracteristicilor prognostice.

Recomandare gradul C

6.2.3. TME (excizie totală mezorectală) standard pentru cancerul rectal precoce

TME radical primar standard este un tratament oncologic eficient pentru cancerul rectal în stadiu incipient; doar 2% și 12% dintre pacienți prezintă o insuficiență locală sau, respectiv, la distanță [5]. Cu toate acestea, rezecția radicală a unei tumori rectale necesită o stomă permanentă în aproximativ 25% din cazuri, în timp ce alți pacienți necesită o stomă temporară [6]. Mortalitatea la șase luni în urma unei intervenții chirurgicale curative radicale pentru cancerul rectal este de 4,6% pentru pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 74 de ani, ajungând la 13,4% pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 75 și 84 de ani [7,8]. Morbiditățile recunoscute pe termen lung ale TME radicale includ funcția sfincterului anal afectat, afectarea nervilor pelvieni (disfuncție urinară și sexuală masculină și feminină) și formarea aderențelor intestinale .

Recomandare gradul A

6.2.4. Excizia locală a cancerului rectal precoce

Tumorile rectale precoce pot fi excizate local transanal, cu morbiditate și mortalitate

scăzută, folosind microchirurgia endoscopică transanală (TEM) [9,10], permițând păstrarea rectului și a funcției acestuia. Excizia completă oferă o evaluare patologică precisă și o vindecare potențială pentru multe tipuri de cancer pT1 și pT2. Morbiditatea și mortalitatea după excizia locală sunt mai mici decât după rezecția radicală, cu o mortalitate raportată de 30 zile la 0,5% (excizie locală) comparativ cu 2,4% (rezecție radicală) într-un studiu realizat pe 5305 pacienți [11].

Asociația de coloproctologie din Marea Britanie și Irlanda a introdus ghiduri pentru utilizarea exciziei locale pentru ERC [3]. Acestea includ:

- cancer T1
- Diametrul maxim <3 cm
- Nicio invazie limfatică sau vasculară
- Bine sau moderat diferențiate

Atunci când aceste criterii sunt respectate, este posibilă o implicare a ganglionilor limfatici și rate de LR mai mici de 10% la această populație.

Pentru stadiul similar de cancer, chirurgia radicală este asociată cu mortalitatea în 3-5 procente, morbiditate majoră în 20-40% și probabilitatea de stomă de 40% [12]. Impactul chirurgiei radicale pentru boala în stadiu precoce asupra calității vieții pe termen lung este bine stabilit [13]. Aceasta introduce conceptul de compensare în ERC unde rezultatul funcțional îmbunătățit și calitatea vieții au rezultate oncologice potențial mai slabe.

Excizia locală cu intenție curativă ar trebui să fie oferită prin mijloace endoscopice (TEM – microchirurgie endoscopica transanală, TEO – operații endoscopice transanale, TAMIS – intervenție chirurgicală minim invazivă transanală) și nu prin excizia tradițională per-anală.

Recomandare gradul C

Excizia locală de grosime completă cu margini negative ale tumorilor pT1 sm1 (bine sau moderat diferențiate) duce la rate de recurență locală foarte scăzute și poate fi considerată standard de îngrijire (sm = invazie submucoasă).

Recomandare gradul C

6.2.5 Managementul ulterior exciziei locale

După examinarea patologiei de excizie locală, pacienții considerați cu un risc inacceptabil de ridicat de LR trebuie să fie luați în considerare pentru o intervenție chirurgicală radicală. Se consideră că această abordare oferă rezultate oncologice bune [9,14] și este cu totul diferită de chirurgia de salvare pentru boala recurentă, unde poate fi necesar un tratament multimodal mai extins. Rezultatele chirurgicale sunt similare cu chirurgia radicală efectuată ca primă procedură în ceea ce privește morbiditatea, mortalitatea și durata internării în spital [15].

Radioterapia postoperatorie poate fi luată în considerare pentru pacienții cu risc ridicat care nu pot sau nu doresc să urmeze o intervenție chirurgicală TME. Cu toate acestea, avantajul radioterapiei adjuvante în reducerea riscului de recurență în urma exciziei locale rămâne neprovizorat [16,17] și **necesită cercetări prospective de înaltă calitate**.

Având în vedere riscul crescut de LR în urma excizării locale numai, pacienților trebuie să li se ofere o supraveghere regulată pentru a facilita depistarea bolii recurente cât mai curând, pentru a maximiza succesul intervențiilor chirurgicale de salvare radicală. Detectarea timpurie

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601

poate atenua impactul LR [18]. Deși strategia optimă de supraveghere rămâne nedefinită, **în general se utilizează evaluarea endoscopică la intervale de 3-6 luni**, cuplată cu **RMN-ul pelvin, tot la intervale de 3-6 luni și CT pentru detectarea metastazelor la distanță la interval de 12 luni, timp de 3-5 ani.**

După excizia locală, pacienților cu patologie nefavorabilă trebuie să li se ofere o intervenție chirurgicală de completare cu rezecție anterioară sau cercetare abdomino-perineală. Ar trebui depuse toate eforturile pentru a reduce la minimum numărul de pacienți tratați în acest mod, punând accent pe evaluarea pre-tratament de către experții din echipa multidisciplinară.

Recomandare gradul C

Doar după excizia locală, pacienții trebuie introduși în cadrul unui protocol de supraveghere, definit pentru a detecta boala recurentă cât mai devreme posibil. Recomandările actuale sunt la **3-6 luni un RMN, determinare de CEA și recto-sigmoidoscopie flexibilă.**

Recomandare gradul C

6.2.6. Radioterapia preoperatorie pentru cancerul rectal precoce

Un studiu realizat pe 2323 pacienți tratați cu CRT (chimioradioterapie), a demonstrat o corelație clară între stadiul T clinic și rata pCR (răspuns patologic complet) (cT1: 58%, cT2: 28%, cT3: 16% și cT4: 12%) [19]. Rata de succes a unei abordări de conservare a organelor care încorporează radioterapia va depinde de stadiile tumorale tratate. Combinarea radioterapiei cu chirurgia TEM (microchirurgie endoscopică transanală) poate:

- (a) îndepărta o tumoră primară reziduală minimă,
- (b) tratează în mod eficient metastaze ganglionare mezorectale microscopice,
- (c) facilitează excizia locală cu marje clare și
- (d) reduce probabilitatea implantării tumorii în timpul intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, **există dovezi prospective limitate care să ghideze utilizarea radioterapiei și excizia locală ca tratament curativ pentru cancerul rectal precoce.**

Tratamentul multimodal al cancerului rectal precoce folosind chimio-radioterapie combinat cu TEM (microchirurgie endoscopică transanală) sau brahiterapie a dus la toxicități inacceptabile, învingând conceptul de chirurgie cu afecțiune rectală. Aceste tratamente pot fi continuate în studiile clinice care vor introduce noi tehnici de iradiere mezorectală pentru cancerul rectal precoce, concepute pentru a reduce toxicitățile legate de tratament. Aplicarea radioterapiei în cancerul rectal precoce rămâne obiectul studiilor clinice.

Excizia locală după chimio-radioterapie poate fi luată în considerare la pacienții cu cancer de rect precoce, care nu sunt improprii sau refuză o intervenție rezecțională standard și par să prezinte boala reziduală. Rolul radioterapiei preoperatorii și excizia locală la pacienții cu cancer rectal precoce, care sunt apti pentru TME (excizie totală mezorectală), rămâne subiectul studiilor clinice.

Recomandare gradul C

6.2.7. Brahiterapie de contact cu raze X (Papillon) și brahiterapie cu doză mare

O strategie alternativă pentru tratarea cancerului rectal precoce este cu brahiterapia cu raze X de contact KV de 50 KV (CXB), cunoscută și sub denumirea de tehnica Papillon, pe leziuni mici (<3 cm), fie singură (tumori cT1), fie combinată cu radioterapie cu fascicul extern (EBRT) pentru tumori cT2 sau tumori cT1-2 > 3 cm [20]. Pacienții trebuie informați despre toate diferitele opțiuni de tratament disponibile pentru a permite luarea deciziilor înainte de a continua tratamentul.

Rolul brahiterapiei cu rata ridicată a dozei preoperatorii (HDR) a fost evaluat de ghidul NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [21], afirmând că probele actuale privind siguranța acestui tratament pentru cancerul rectal și eficacitatea acestuia în reducerea dimensiunii tumorii par adecvate [21] dar nu există dovezi că oferă beneficii suplimentare atunci când este utilizată ca stimul pentru EBRT (radioterapie cu fascicul extern). Cu toate acestea, brahiterapia rectală HDR poate fi oferită pentru tumorile reziduale voluminoase după EBRT, la pacienții care nu sunt adecvați pentru intervenție chirurgicală sau CXB. Brahiterapia recuperativă HDR poate fi, de asemenea, oferită pentru tumorile recurente după intervenția chirurgicală sau EBRT pentru controlul simptomelor [22].

Brahiterapia de contact cu raze X (CXB) este considerată o opțiune de tratament pentru pacienții cu cancer rectal precoce ca o alternativă la TEM, pentru pacienții nerecomandați pentru intervenții chirurgicale sau pentru pacienții considerați adecvați pentru operație, dar care refuză operația. Acest lucru ar trebui să fie oferit numai cu proceduri adecvate de consimțământ, audit și cercetare, așa cum recomandă NICE IPG 532 [23].

Recomandare gradul B

6.3. Cancer rectal rezecabil care nu implică fascia mezorectală (cT2-4 [peritoneu] N0-2 M0, MRF -ve)

Două meta-analize [24,25], o revizuire sistematică [26] și un review Cochrane [27] ale unor studii randomizate care compară adăugarea radioterapiei (RT) până la o intervenție chirurgicală standard demonstrează în mod constant o reducere a riscului de recidivă târzie, atât cu RT pre și postoperatorie și reducerea deceselor prin cancer rectal. Tehnicile de furnizare a radioterapiei în stadiile precoce au fost sub-optimale conform standardelor actuale care au fost asociate cu creșterea deceselor fără cancer [25].

RT preoperatorie de pelvis poate fi realizată fie prin fracționarea convențională (RT cu perioadă lungă) de 45-50,4 Gy în fracțiuni 25-28 timp de 5 săptămâni sau printr-o RT preoperator pe perioadă scurtă (25 SC) de 25 Gy în 5 fracții timp de 1 săptămână.

RT cu perioadă lungă este adesea folosită pentru a micșora sau „scădea stadiulizarea” tumorii înainte de rezecția chirurgicală și poate fi eficientizată prin adăugarea chimioterapiei pe bază de **fluoropirimidină sincronă**, cunoscută și sub denumirea de chimio - radioterapie (CRT). **Intervenția chirurgicală este de obicei efectuată la 6-10 săptămâni de la finalizarea CRT** pentru a permite să apară timp pentru un răspuns maximal. În schimb, SCPRT (radioterapie preoperatorie de curs scurt) oferă o doză mai mică de radiații folosind doze mai mari pe fracție, pe o durată scurtă urmată de o intervenție chirurgicală imediată, care este programată pentru săptămâna următoare. **Intervalul scurt între începerea radioterapiei și a intervenției chirurgicale (de obicei ≤10 zile) nu permite nici o contracție sau scădere semnificativă a**



tumorii.

Eficacitatea SCPRT (radioterapie preoperatorie de curs scurt) și CRT (chimioradioterapie) cu perioadă lungă

Studiul suedez de cancer rectal ($n = 1168$) a definit o practică clinică în anii 90 [28]. Acesta a comparat adăugarea de SCPRT înainte de intervenția chirurgicală cu pacienții care au beneficiat doar de intervenția chirurgicală și a raportat mai puține recidive târzii și îmbunătățirea supraviețuirii generale la 5 ani cu SCPRT. De atunci, progrese semnificative în gestionarea multidisciplinară a cancerului de rect au dus la o reducere semnificativă a recidivelor numai după TME (excizie mezorectală totală), centrele raportând rate de recidivă până la 3-6% [29,30].

Deși pacienții care, în urma SCPRT și TME au margini circumferențiale infiltrate, deși rămân cu risc semnificativ de recidivă, radioterapia suplimentară administrată postoperator este contraindicată. Riscul de toxicitate la radiații pe termen lung asociată cu această abordare este considerabil (peste 84% la 5 ani) [31].

Trialul EORTC 22921 ($n = 1011$) [32] și trialul FFCD 9203 ($n = 733$) [33] au comparat CRT cu perioadă lungă preoperator cu RT cu perioadă lungă în cancere rectale medii și joase rezecabile (cT3-4). Ambele studii au **demonstrat că 5FU sincron cu RT** cu perioadă lungă au redus semnificativ recidivele comparativ cu RT singur (8–9% vs 17%). În ciuda unei îmbunătățiri a răspunsului patologic complet (pCR) și a reducerii recidivelor, adăugarea chimioterapiei în EORTC 22921 și FFCD 9203 nu s-a tradus într-o îmbunătățire a metastazelor la distanță de 5 ani sau a OS (supraviețuirea generală).

Mai recent, fluorpirimidinele orale (capecitabină și UFT) au înlocuit 5FU intravenoasă în diverse indicații și situsuri tumorale. **Capecitabina** s-a dovedit a fi non-inferioară 5FU perfuzională în regimurile preoperatorii de CRT pentru cancerul rectal [34,35].

Eficacitatea SCPRT în comparație cu CRT pe perioadă lungă

Două studii randomizate au comparat SCPRT cu CRT pe perioadă lungă în cancerul rectal rezecabil. Studiul polonez ($n = 316$) a comparat SCPRT urmată de TME imediată cu CRT, urmată de TME la **4-6 săptămâni la pacienții** cu cancer rectal jos situat (palpabil). Aproximativ o treime din pacienții din fiecare braț au suferit APE, fără diferență în rata de conservare a sfincterului, care a fost punctul final principal. Deși răspunsul complet patologic (pCR) a fost mai comun cu CRT cu curs lung (15% față de 1% pentru SCPRT), acest lucru nu s-a tradus în LR îmbunătățită (14% față de 9%), DFS sau OS [36].

Grupul Trans-Tasman Oncology Radiation (TROG) 01.04 ($n = 326$) a comparat SCPRT, IME imediată și 6 cicluri adjuvant 5FU cu CRT, TME la 4-6 săptămâni și 4 cicluri adjuvant 5FU la pacienții cu ultrasunete sau RMN- stadiul T3N0-2M0 cancer rectal [37]. Nu a existat nicio diferență în LR de 3 ani (7,5% față de 4,4%, $P = 0,24$), metastaze la 5 ani (27% față de 30%, $P = 0,92$) sau OS (74% față de 70%, $P = 0,62$).

CRT preoperator vs. postoperator

Meta-analiza studiilor de radioterapie în cancerul de rect sugerează că beneficiul RT postoperator este mai mic decât cu RT preoperatorie în ceea ce privește controlul local al bolii, dar fără efecte semnificative asupra supraviețuirii specifice a cancerului sau a OS [25].

Studiul german GAO / ARO / AIO-94 ($n = 823$) a comparat CRT cu perioadă lungă



preoperator, TME la 6 săptămâni și adjuvant 5FU cu TME, CRT postoperator și adjuvant 5FU la pacienții cu cancer rectal uT3-4. CRT preoperator a fost mai eficient cu mai puține LR-uri (6% vs 13%; $P = 0,006$) și a fost asociat cu o toxicitate acută și târzie mai mică (12% față de 24%; $P = 0,01$) [38]. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în metastazele la distanță, DFS sau OS.

Toxicitatea timpurie a SCPRT și CRT cu perioadă lungă

Studiile timpurii ale SCPRT folosind câmpuri largi de radiații opuse paralel au raportat o mortalitate postoperatorie crescută, în special la pacienții vârstnici [39]. Studiile mai recente ale SCPRT folosind 3 sau 4 câmpuri urmate de o intervenție chirurgicală imediată nu au demonstrat niciun risc global crescut [40,41]. Cu toate acestea, dacă operația este efectuată după 11 zile de la începerea SCPRT (radioterapie preoperatorie de curs scurt), există dovezi că morbiditatea și mortalitatea postoperatorie sunt crescute în special la pacienții mai în vârstă [42,43]. Cu CRT cu perioadă lungă, nu pare să existe o mortalitate postoperatorie crescută sau complicații [38].

Utilizarea SCPRT poate afecta vindecarea rănilor perineale după APE (35% față de 22% în CR 07), dar la pacienții care suferă de rezecție anterioară, rata discontinuității anastomotice nu este semnificativ crescută (9% față de 7% în CR 07) [41]. Toxicitatea acută de gradul 3-4 a CRT cu perioadă lungă este semnificativ mai mare decât SCPRT (18,2% față de 3,2% în studiul polonez) [44].

SCPRT poate provoca ocazional plexitis lombosacral acut, care este asociat cu dureri de debut precoce sau disconfort în regiunea gluteală cu iradiere spre membrele inferioare [40,45].

Toxicitatea târzie și calitatea vieții în urma SCPRT sau CRT cu perioadă lungă și intervenție chirurgicală

În prezent, există mai multe date publicate cu privire la morbiditatea târzie în urma SCPRT și chirurgie decât după CRT cu perioadă lungă [46]. Evenimentele adverse tardive recunoscute includ obstrucția intestinală, disfuncția intestinală care prezintă incontinență fecală la gaz, scaun liber sau solid, probleme de evacuare sau urgență, disfuncții urinare și sexuale, fracturi ale pelvisului și gâtului femural și creșterea a doua malignitate [47,48,49]. Mai puține evenimente adverse tardive au fost raportate în studii mai recente, care se pot datora tehnicilor de radioterapie îmbunătățite și a unor volume mai mici iradiate.

Studiul olandez a raportat că pacienții iradiați au mai multe probabilități de incontinență fecală (62% față de 38%) și au o satisfacție mai mică cu funcția intestinală, care a avut impact asupra activităților zilnice. Cu toate acestea, nu au existat diferențe în funcția stomacului sau în simptomele urinare [50]. SCPRT a avut un efect negativ asupra funcției sexuale la bărbați și femei, deși nu s-au observat diferențe în QOL între pacienții iradiați și neradiați [12].

Atunci când a comparat SCPRT cu CRT cu perioadă lungă, studiul polonez nu a identificat nicio diferență în funcția anorectală sau sexuală raportată de pacient și studiul TROG 01.04 nu a identificat nicio diferență în toxicitatea cu radiații tardive RTOG / EORTC (5.8 % față de 8,2%, $P = 0,53$) [37] sau QOL pe termen lung [51].

6.4. Selecția pacienților pentru radioterapie preoperatorie

Utilizarea de rutină a RMN pentru stadializarea locoregională a îmbunătățit semnificativ capacitatea MDT colorectală de a prezice stadiul T și N și, mai important, de a identifica pacienții cu riscul unui CRM implicat [52,53]. Studiul MERCURY a demonstrat că RMN-ul prevede cu

exactitate un CRM clar [54]. Raportarea ganglionilor limfatici cu intensitate semnal heterogenă și limite neregulate, mai degrabă decât bazată pe dimensiuni crește precizia [55]. Cu toate acestea, mai mult de 50% din ganglionii limfatici implicați măsoară <5 mm în diametru și nu vor fi vizibili pentru RMN [56]. Secvențe RMN mai noi pot detecta mai mulți ganglioni limfatici, dar nu caracterizează în mod fiabil natura lor [57]. RMN identifică EMVI (invazie vasculară extraparietală) [58] și prezice profunzimea invaziei extramurale [59], ambele dovedindu-se corelate cu prognosticul. Există acum date semnificative care sugerează că EMVI, identificată în RMN de bază, pe RMN după terapia neoadjuvantă sau acționează patologic ca factor de prognostic slab pentru riscul de recurență [60,61,62].

Stadializarea inițială exactă a cancerelor rectale este esențială pentru selectarea pacienților pentru cea mai adecvată strategie de tratament preoperatoriv și pentru a evita utilizarea inutilă a radiațiilor în cât mai multe cazuri posibile, deoarece aceasta crește morbiditatea târzie, fără niciun beneficiu clinic semnificativ.

Cu o stadializare optimă RMN, majoritatea pacienților cu cancer rectal rezecabil care nu implică fascia mezorectală (cT2-4 [peritoneu] N0-2 M0, MRF -ve) ar trebui să fie supuși numai intervenției chirurgicale.

Recomandare gradul B

Pacienții cu cancer rectal rezecabil care nu implică fascia mezorectală (cT2-4 [peritoneu] N0-2 M0, MRF -ve) cu caracteristici RMN care sugerează un risc mai mare de recidivă (stadializare T3c, invazia ganglionilor mezorectali sau EMVI – invazie vasculară extramurală) pot fi luați în considerare pentru radioterapie preoperatorie pentru a reduce recurența locală. În această situație, ambele SCPRT urmate de o intervenție chirurgicală imediată sau un CRT cu curs lung, urmate de o intervenție chirurgicală întârziată sunt acceptabile.

Recomandare gradul A

La pacienții care primesc SCPRT (radioterapie preoperatorie cu perioadă scurtă), intervenția chirurgicală trebuie efectuată în 11 zile de la prima fracție de radioterapie pentru a reduce riscul de complicații. Dacă chirurgia nu poate fi efectuată în acest interval și pacientul a început deja radioterapia, intervenția chirurgicală ar trebui întârziată peste 4 săptămâni.

Recomandare gradul B

La pacienții care primesc CRT (chimioradioterapie) cu perioadă lungă, intervenția chirurgicală trebuie programată la 6-10 săptămâni după finalizarea CRT. Se recomandă o doză de cel puțin 45 de Gy în 25 fracții cu 5FU sincronizată sau capecitabină orală.

Recomandare gradul B

Dacă un pacient necesită radioterapie în plus față de o intervenție chirurgicală, aceasta trebuie administrată preoperator. Pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală inițială și sunt

considerați a fi cu risc ridicat de LR, cum ar fi CRM implicat, deși nu este ideal, ar trebui să fie luați în considerare pentru CRT (chimio-radioterapie) postoperator. Se recomandă o doză de cel puțin 45 Gy în 25 fracții cu 5FU sincron.

Recomandare gradul A

6.5. Cancer rectal care se află în apropierea, invadează sau a depășit fascia mezorectală (cT3-4 N0-2 M0, MRF + ve)

Înainte de disponibilitatea pe scară largă a RMN, al doilea studiu randomizat de cancer rectal MRC (n = 279) a inclus pacienți cu cancer care au urmat RT (radioterapie) cu curs lung, urmată de intervenție chirurgicală după 4 săptămâni sau doar cu intervenție chirurgicală și a demonstrat o reducere a recidivelor tardive prin includerea radioterapiei.

Capacitatea RMN de a evalua cu exactitate apropierea de tumora rectală primară, invazia tumorală și EMVI (invazia vasculară extramurală) la MRF (fascia mezorectală) permite pacienților care sunt expuși riscului de CRM implicat și, în consecință, riscului ridicat de eșec al bolii locale să fie identificat înainte de operație. Astfel de pacienți li se poate oferi apoi un tratament neoadjuvant în încercarea de a îmbunătăți rezultatele. În această situație, se recomandă utilizarea unui CRT preoperator de lungă durată cu o fluoropirimidină simultană cu un singur agent de 5FU (fluorouracil) intravenoasă sau capecitabină orală, urmată de o intervenție chirurgicală 6-12 săptămâni mai târziu.

Această strategie se bazează pe date care demonstrează contracția tumorală semnificativă și scăderea imaginii și evaluarea histologică, în comparație cu cea prevăzută în stadializarea clinică. În prezent, nu există rezultate ale studiilor randomizate la acest grup specific de pacienți.

Semnificația ganglionilor limfatici mezorectali detectați RMN aproape de MRF (fascia mezorectală) și impactul acesteia asupra alegerii terapiei neoadjuvante și a recidivelor târzii rămâne controversat. Prezența acestor constatări în absența altor caracteristici cu risc ridicat este puțin probabil să conducă la un CRM implicat [63], oferind o TME de bună calitate.

Pacienții cu cancer de rect, care implică sau invadează dincolo de fascia mezorectală (cT3-4 N0-2 M0, MRF +ve) ar trebui să fie luați în considerare pentru RT preoperatorie pentru a îmbunătăți probabilitatea de a obține un CRM clar. În această situație, strategia cea mai eficientă este CRT (chimioradioterapie) cu curs lung, urmată de o intervenție chirurgicală 8-12 săptămâni mai târziu. Se recomandă o doză de cel puțin 45 de Gy în 25 fracții cu 5FU (fluorouracil) sincron sau capecitabină orală.

Recomandare gradul B

Pacienții cu cancer de rect, care implică sau invadează dincolo de fascia mezorectală (cT3-4 N0-2 M0, MRF + ve) și nu se pretează pentru a tolera CRT pe o perioadă lungă, trebuie să li se ofere SCPRT (radioterapie preoperatorie cu curs scurt) urmată de o intervenție întârziată 8-12 săptămâni mai târziu, pentru a permite timp pentru contracția maximă a tumorii.

Recomandare gradul C

Pacienții trebuie să fie în repaus cu pelvisul RMN și cu pieptul CT, abdomenul și pelvisul până la sfârșitul intervalului de 8-12 săptămâni între finalizarea radioterapiei și intervenția chirurgicală planificată.

Recomandare gradul C

6.6. Cancer rectal inferior

Aproximativ 40% din toate tipurile de cancer rectale au originea în rectul inferior, definit în mod obișnuit ca o tumoră cu marginea inferioară la, sau mai jos de, originea elevatorilor peretelui pelvin, aflată de obicei la o distanță de 6 cm de marginea anală. Există o recunoaștere generală a faptului că cancerul rectal inferior este printre cele mai dificile pentru pacienți și pentru MDT-urile colorectale și pentru chirurghi. Au rezultate oncologice mai proaste, cu un risc mai mare de implicare a CRM și perforație a tumorii la intervenția chirurgicală și, în consecință, un risc mai mare de LR și o supraviețuire mai slabă, comparativ cu cancerul rectal mijlociu și superior [64]. Provocarea tehnică este aceea că există un conflict între realizarea clearance-ului oncologic și conservarea sfincterului pentru a menține funcția.

Managementul curativ pentru un cancer redus de rect implică adesea nevoia de stomă permanentă. Chiar dacă sfincterul nu necesită excizie chirurgicală, combinația de terapie neoadjuvantă și o anastomoză foarte scăzută ulterioară are drept rezultat o funcție anală sub-optimală și, uneori, o inconveniență completă, cu un impact major asupra calității vieții [65].

RMN poate vizualiza în mod eficient rectul inferior și structurile înconjurătoare, permițând o decizie eficientă și personalizată, chirurgie de precizie [66,67,68] și facilitarea selecției adecvate pentru terapia neoadjuvantă pentru a îmbunătăți ratele de rezecție curativă [69].

Strategia generală de tratament a cancerului rectal inferior, în special abordarea chirurgicală optimă ar trebui să fie informată printr-o evaluare detaliată a RMN-ului pelvin.

Recomandare gradul B

Utilizarea SCPRT (radioterapie preoperatorie cu curs scurt) urmată imediat de intervenția chirurgicală sau CRT (chimio-radioterapie) cu perioadă lungă, urmată de o intervenție chirurgicală la 8-12 săptămâni sau nici o radioterapie preoperatorie în cancerul rectal joase ar trebui să se bazeze pe ghidurile clinice existente.

Recomandare gradul B

Pentru un cancer rectal situat inferior peste nivelul sfincterului anal, care nu amenință (> 1 mm) mușchiul elevator sau MRF, se poate utiliza planul mezorectal. Poate fi posibilă o TME (excizie totală mezorectală) și anastomoză colo-anală. Dacă acest lucru nu este fezabil, trebuie efectuat un APE (excizie abdominoperineală – convențional sau intersfincterian).

Recomandare gradul B

Pentru un cancer rectal situat inferior peste nivelul sfincterului anal, care este ≤ 1 mm de

mușchiul elevator sau MRF sau care invadează elevatorul, trebuie efectuat un ELAPE (excizie abdominoperineală extralevator). ELAPE este un termen anatomic care implică excizie chirurgicală pe aspectul inferior al elevatorului și gradul de excizie a elevatorului este adaptat pacientului și tumorii. Aceasta este precedată în general de CRT (chimioradioterapie) cu perioadă lungă și de un decalaj de 8-12 săptămâni.

Recomandare gradul B

Pentru un cancer rectal inferior aflat la nivelul sfincterului, care implică doar submucoasa sau stratul interior al musculaturii proprii, se poate utiliza planul mezorectal, continuând inferior în plan intersfincterian ca APE (excizie abdominoperineală – convențional sau intersfincterian).

Recomandare gradul B

Pentru un cancer rectal inferior aflat la nivelul sfincterului, care implică grosimea completă a musculaturii proprii sau se extinde în sau dincolo de planul intersfincterian pentru a implica sfincterul extern, trebuie efectuat un ELAPE. Acest lucru este precedat în general de CRT cu perioadă lungă și de un decalaj de 8-12 săptămâni.

Recomandare gradul B

6.7. Direcții viitoare în tratamentul cancerului de rect

Deși utilizarea radioterapiei preoperatorii, cu sau fără chimioterapie sincronă, reduce recurența pelvină locală, acest lucru nu a fost dovedit că reduce recidiva metastatică la distanță sau îmbunătățește sistemul de operare. Odată cu creșterea calității chirurgicale prin utilizarea TME și ELAPE, după caz, plus radioterapie preoperatorie selectivă, reapariția pelvină locală este redusă semnificativ în comparație cu rapoartele istorice, lăsând recidiva metastatică îndepărtată ca principală cauză a decesului. Strategiile de îmbunătățire a rezultatelor includ creșterea eficacității CRT (chimioradioterapie) și introducerea chimioterapiei neoadjuvante înainte de orice alt tratament, pentru a aborda terapeutic **problema micrometastazelor** [70].

6.8. Îmbunătățirea eficacității CRT

O revizuire a studiilor de fază II și III a identificat o rată generală de pCR (răspuns patologic complet) de 13,5% folosind un **fluoropiotrimidină** cu un singur agent ca sensibilizator de radiații [71]. S-a sugerat că rata pCR (răspuns patologic complet) poate fi crescută cu doze crescute de RT (radioterapie) și adăugarea unui al doilea medicament citotoxic.

În prezent, nu au fost identificați biomarkeri predictivi fiabili de răspuns la CRT (chimioradioterapie) cu perioadă lungă, care ulterior au fost verificați ca utilizabili în practica clinică [72,73].

Chimioterapie neoadjuvantă

O serie de studii de fază II au evaluat adăugarea chimioterapiei neoadjuvante la CRT (chimioradioterapie) cu perioadă lungă, ceea ce sugerează o mai mare conformitate și o toxicitate



Instrumente Structurale
2014-2020

acută mai mică comparativ cu chimioterapia adjuvantă convențională, cu un risc minim de progresie în timpul tratamentului.

Monitorizează și așteptări

Este bine stabilit că 10–20% dintre pacienți realizează pCR în urma CRT preoperator. Dacă acești pacienți pot fi identificați cu exactitate în urma CRT, poate fi posibil să se evite intervenția chirurgicală [74]. Studiile retrospective demonstrează o heterogenitate considerabilă în selecția pacientului, metodele imagistice, regimuri CRT (chimioradioterapie), metode de definire a răspunsului clinic complet (cCR) și protocoale de monitorizare [75].

O politică de monitorizare și de așteptare la un pacient care realizează cCR confirmată radiologic și endoscopic este în prezent considerată un compromis între rezultatele oncologice și funcționale. Pacienții trebuie să fie conștientizați că această abordare rămâne un management nou, în curs de evaluare și că acest lucru nu trebuie oferit ca intenție de tratament.

La pacienții selectați cu răspuns clinic complet (cCR) după CRT (chimioradioterapie) de curs lung preoperator, se poate lua în considerare o abordare de monitorizare.

Recomandare gradul C

6.9. Chimioterapia sistemică pentru cancerul colorectal

Chimioterapia joacă un rol din ce în ce mai mare în gestionarea cancerului colorectal și a contribuit la îmbunătățirea continuă a rezultatelor în ultimele două decenii. Utilizarea chimioterapiei trebuie să fie convenită de MDT colorectal și ar trebui administrată în cadrul unor instalații conforme cu standardele naționale.

Chimioterapia adjuvantă

Alegerea terapiei adjuvante ar trebui să fie făcută în comun de către pacient și oncologul de supraveghere, ținând cont de factorii de risc ai pacientului pentru reapariție, co-morbidități și starea de performanță, orice contraindicații specifice, profilul efectului secundar al agentului (agenților) și preferința pacientului pentru metoda de administrare.

Boala pozitivă a ganglionilor limfatici (stadiul III)

S-a demonstrat în mod convingător că chimioterapia cu fluoropirimidină adjuvantă îmbunătățește supraviețuirea fără boală (DFS) și supraviețuirea generală (OS) în stadiul III (Dukes C) cancerule de colon. Prin extrapolare, orientările actuale (studiile NICE, ESMO etc.) recomandă, de asemenea, utilizarea chimioterapiei adjuvante în cancerul de rect.

Formele orale de 5FU, și anume uracil-tegafur (UFT) și capecitabină s-au dovedit a fi la fel de eficiente ca și intravenoase (iv) 5FU modulate și sunt autorizate pentru terapie adjuvantă [76,77]. Mulți pacienți preferă chimioterapia orală pentru comoditatea sa. Deși profilul de toxicitate este modificat, nivelul general de toxicitate este similar cu 5FU i.v.

O strategie alternativă este utilizarea chimioterapiei neoadjuvante, care este un standard de îngrijire în cazurile de cancer esofagian și gastric. Studiul FOXTROT din Marea Britanie investighează **în prezent rolul chimioterapiei neoadjuvante pe bază de oxaliplatină** în cancerul de colon cu risc crescut definit radiologic [78].



Boala negativă a ganglionilor limfatici (stadiul I și II)

Există mai puține dovezi care susțin utilizarea chimioterapiei adjuvante în stadiul II (Dukes B) decât în stadiul III. Studiul britanic QUASAR 1 a fost conceput pentru a determina beneficiile chimioterapiei adjuvante la pacienții considerați a avea un risc mai mic de recurență. Utilizarea chimioterapiei a redus riscul relativ de recurență cu 22% și îmbunătățirea sistemului de operare cu 3,6%.

Oxaliplatin nu este recomandat de rutină sau autorizat la pacienții cu cancer de stadiu II, deși poate exista o justificare a luării în considerare a utilizării sale la pacienții cu stadiul II cu factori multipli de risc, având în vedere că se suprapun prognosticul lor slab cu boala din stadiul III. Caracteristicile cunoscute cu risc ridicat în cancerul de stadiu II includ stadiul pT4, tumorile obstruate, diferențierea slabă sau mucoasă, EMVI și mai puțin de 12 ganglioni limfatici evaluați histologic.

Riscul de recurență al cancerelor de colon în stadiul I (Dukes A) este în general scăzut, cu un sistem de operare de 5 ani de peste 90%.

Chimioterapie adjuvantă în cancerul de rect

Practica actuală, susținută de ghidul NICE, este să se completeze tratamentul local al tumorii primare cu o intervenție chirurgicală, cu sau fără radioterapie pelvină, înainte de a lua în considerare chimioterapia sistemică adjuvantă [79].

Câțiva factori se combină pentru a reduce eficacitatea chimioterapiei adjuvante în cancerul de rect, inclusiv întârzierea tratamentului și respectarea deficitară. Morbiditatea continuă în urma intervențiilor chirurgicale și radioterapiei reduce toleranța pacienților la chimioterapia adjuvantă. **Ileostomiile temporare, care se așteaptă să fie efectuate la aproximativ 75% dintre pacienții cu rezecții anterioare scăzute**, pot provoca deshidratarea și dezechilibrul electrolitic dintr-un randament ridicat și pot reduce conformitatea la chimioterapie, ceea ce duce la reducerea DFS și OS.

Fluoropirimidinele cu sau fără oxaliplatină trebuie considerate opțiuni pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer colorectal în stadiul III, după o intervenție chirurgicală curativă.

Recomandare gradul A

În general, un risc mai mare, altfel potrivit, pacientului trebuie să i se ofere un regim pe bază de oxaliplatină.

Recomandare gradul A

Pacienții cu cancer colorectal în stadiul II cu risc ridicat trebuie luați în considerare pentru chimioterapia adjuvantă.

Recomandare gradul A

Evaluarea expresiei proteinelor MSI (instabilitate microsatelitară) sau MMR (reparare a nepotrivirii ADN) trebuie să fie disponibilă clinicienilor, permițând un

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601

management terapeutic complet pentru pacientul diagnosticat cu cancer colorectal în stadiul II și fiind luat în considerare pentru chimioterapia adjuvantă.

Recomandare gradul B

6.10. Chimioterapie sistemică pentru boli avansate

Recidiva locoregională

Recidiva locală a cancerelor colorectale ar trebui luată în considerare pentru rezecția prin salvare, în anumite cazuri, solicitând avizul unui centru specializat în chirurgie rezecțională extinsă. Dacă rezecția nu este considerată posibilă, tratamentul paliativ cu chimioterapie (sau chimioradioterapie) poate atinge o contracție tumorală semnificativă și în discuția cu pacientul se poate oferi posibilitatea de a reconsidera chirurgia de salvare.

Boală primară nerezecabilă

Boala primară nerezecabilă este cea mai frecvent întâlnită în cancerele rectale, dar apare și în cazurile altor cancere de colon. Utilizarea chimioterapiei și/sau radioterapiei poate îmbunătăți simptomele și supraviețuirea. La unii pacienți, un răspuns bun la tratament poate permite reconsiderarea intervenției chirurgicale.

Boala metastatică operabilă

Pacienții cu metastaze hepatice sau pulmonare operabile pot beneficia de rezecție. Supraviețuirea de cinci ani după rezecția metastazelor colorectale este în jur de 40%, deși nu există studii controlate randomizate [80,81].

În cazul în care metastazele sunt nerezecabile, în prezent pacienții se încadrează în 2 grupuri:

- boala metastatică este inoperabilă la prezentare, cu toate acestea, poate deveni rezecabilă cu intenție curativă dacă apare un răspuns bun la terapie
- boala metastatică nu va deveni potrivită pentru o intervenție chirurgicală curativă, chiar dacă apare un răspuns bun la terapie.

Există analize subgrup din studii randomizate și dovezi ne-randomizate pentru a sprijini utilizarea chimioterapiei preoperatorii cu sau fără terapie biologică, înainte de rezecție la pacienții cu metastaze hepatice „potențial” operabile. Dacă este cazul, în urma revizuirii radiologice și chirurgicale, chimioterapia preoperatorie trebuie administrată timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de reeditare.

6.11. Boală metastatică inoperabilă

Selecția pacienților pentru chimioterapie necesită opinia unui medic oncolog cu experiență în administrarea chimioterapiei cancerului colorectal. Într-o meta-analiză a pacienților tratați în studiile chimioterapiei bazate pe 5 FU, timpul mediu de supraviețuire a fost de 4, 10 și 14 luni pentru pacienții cu scoruri de performanță ECOG de 2, 1 și, respectiv 0 [82].

O serie de meta-analize ale chimioterapiei cu un singur agent paliativ au arătat supraviețuirea îmbunătățită în regiunea de 3-6 luni cu chimioterapia comparativ cu cea mai bună îngrijire de susținere, în cancerul colorectal avansat.

Regimurile de combinație cu 5FU intravenoasă la care se adaugă, fie irinotecanul, fie oxaliplatină, s-au dovedit că oferă beneficii de supraviețuire. Ghidurile actuale susțin utilizarea tuturor celor trei medicamente active (fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan) și, ca atare, au fost considerate eficiente din punct de vedere al costurilor. Rezultate îmbunătățite au fost raportate în studii în care toți acești trei agenți sunt utilizați la majoritatea pacienților [83].

La pacienții cu boală stabilă sau care răspunde după terapia de 3 luni, un repaus de la tratamentul cu observație strânsă până la evoluția bolii nu s-a dovedit a fi în detrimentul supraviețuirii și a contribuit la îmbunătățirea calității vieții [84]. Studiul olandez CAIRO 3 a demonstrat un avantaj de supraviețuire la pacienții care au primit 4 luni de oxaliplatină, capecitabină și bevacizumab și apoi au fost menținuți pe bevacizumab și capecitabine în comparație cu bevacizumab singur [85].

Raltitrexed, un anti-metabolit folat este autorizat pentru utilizare ca substitut pentru 5FU / FA sau capecitabină, atunci când acestea sunt contraindicate. Motivele comune sunt carodotoxicitatea și deficitul de DPD (dihidropirimidin-dehidrogenaza).

Recomandare gradul A

6.12. Adiția de terapii biologice

Anticorpi monoclonali vizați au fost utilizați în legătură cu chimioterapia. **Bevacizumab, un anticorp pentru factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF)**, s-a dovedit că îmbunătățește supraviețuirea totală și fără progresie atunci când este **utilizat pe lângă irinotecan de primă linie** [86] și **pe prima și a doua linie pe bază de oxaliplatină** [87,88]. La pacienții care au primit bevacizumab în timpul terapiei de primă linie, există dovezi despre beneficii în continuarea acestui tratament în a doua linie [89]. Aflibercept (Zaltrap), s-a dovedit că îmbunătățește supraviețuirea în combinație cu irinotecan și 5FU în linia a doua [90].

Cetuximab și panitumumab, inhibitori ai receptorului factorului de creștere epidermală (EGFR), sunt potențial activi la pacienții cu tumori ce prezintă gene RAS tip sălbatic (wild-type). Datele privind adăugarea cetuximab la combinațiile de irinotecan și oxaliplatină în prima linie sunt neconcludente; îmbunătățirea supraviețuirii generale a fost demonstrată în unele studii [91,92], dar nu și în alte studii [93]. Adăugarea cetuximabului la irinotecan ca tehnică de a doua linie [94] și ca agent unic în setarea de ultimă linie [95,96] au demonstrat, de asemenea, îmbunătățirea PFS și supraviețuirea generală.

Panitumumab a fost utilizat în combinație cu oxaliplatină ca terapie de primă linie [97] și în combinație cu irinotecan ca terapie a doua linie [98] și ca un agent singular de ultimă linie [99,100] a demonstrat îmbunătățirea PFS și a supraviețuirii generale.

Licența europeană de cetuximab și panitumumab a fost actualizată pentru a include atât tumori de tip sălbatic (wild-type) NRAS, cât și de tip KRAS (RAS wild-type). În 2009, NICE a aprobat ca cetuximab să fie utilizat în combinație **cu chimioterapia de tip FOLFOX sau FOLFIRI pentru pacienții cu tumori de tip sălbatic RAS** care au metastaze hepatice potențial rezecabile, pe baza ratelor mari de reacție așteptate din această grupă de pacienți. Panitumumab nu a fost evaluat formal de NICE și, prin urmare, nu este aprobat. Mai recent, NICE a aprobat cetuximab și panitumumab pentru a fi utilizate în combinație cu FOLFOX sau FOLFIRI în cancerul colorectal metastatic de tip sălbatic RAS, ca regim de primă linie.

Regorafenib este un inhibitor oral nou de tirozin-kinază, care a demonstrat un beneficiu OS



Instrumente Structurale
2014-2020

de 1,4 luni față de cel mai bun tratament de susținere singur în ultima linie (6,4 față de 5,0 luni) [101]. Regorafenib nu a fost evaluat formal de NICE și nu a fost aprobat.

Pacienții selecționați, cu metastaze hepatice sau pulmonare rezecabile sau rezecate pot fi analizați cu un chirurg hepatobiliar (sau toracic) și oncolog colorectal, pentru a evalua operabilitatea și pentru a decide asupra unui plan combinat de management pentru a optimiza șansa de realizare completă rezecției tuturor bolilor metastatice.

Recomandare gradul B

Pacienții cu boală metastatică nerezecabilă trebuie discutați și, dacă este cazul, ar trebui să fie adresați unui medic oncolog pentru evaluarea chimioterapiei.

Recomandare gradul C

Chirurgii și oncologii care se ocupă de cancerul colorectal ar trebui să considere ca prioritară, construirea de colaborări strânse cu specialiștii și unitățile de îngrijire paliativă.

Recomandare gradul C

Toți clinicienii care se ocupă de cancerul colorectal trebuie să fie instruiți în abilități de comunicare, în controlul durerii și al altor simptome ale cancerului.

Recomandare gradul C

Este important ca pacienților cu cancer colorectal să li se ofere posibilitatea de a pune întrebări și de a avea informații importante repetate la fiecare consultație. Informațiile ar trebui considerate o parte esențială a fiecărei consultații.

Recomandare gradul C

6.13. Îngrijire suportivă și paliativă

Îngrijirea paliativă este definită drept „îngrijirea holistică activă a pacienților cu boală progresivă”. Managementul durerii și a altor simptome și suportul psihologic, social și spiritual sunt esențiale. Scopul îngrijirii paliative este realizarea celui mai bun nivel al calității de viață pentru pacienți și familiile lor. Multe aspecte ale îngrijirii paliative sunt, de asemenea, aplicabile mai devreme în cursul bolii împreună cu alte tratamente. Deși îngrijirea paliativă este axată în principal pe stadii „avansate, progresive” ale cancerului colorectal, în special în ultimele luni de viață, mai multe se pot realiza prin introducerea unor astfel de aspecte „mai devreme în cursul bolii în combinație cu alte tratamente”, menționat în ghidul NICE, în ceea ce privește beneficiile psihologice legate de sănătate și pentru pacienți și îngrijitorii lor [102,103].

În ultimele două decenii, s-a dezvoltat „**îngrijirea de susținere**” ca un concept separat, dar suprapozabil. Îngrijirea de susținere este definită ca: „[ajutând] pacientul și familia lor să facă față cancerului și tratamentului acestuia – de la diagnosticul prealabil, prin procesul de diagnostic și



tratament, la vindecare, boală continuă sau moarte și doliu. Ajută pacientul să maximizeze beneficiile tratamentului și să trăiască cât mai bine cu efectele bolii. Se deosebește de îngrijirea paliativă în trei aspecte principale: în primul rând, ar trebui să înceapă la începutul bolii de cancer, pe baza nevoilor individuale ale pacientului și familiei, mai degrabă decât să fie determinată de noțiunea de prognostic. În al doilea rând, este preocupat de gestionarea toxicităților acute legate de tratament, cum ar fi greață, vărsături și diaree, precum și de efecte pe termen lung, cum ar fi neuropatie și oboseală. În al treilea rând, îngrijirea de susținere continuă în „stadiul de supraviețuire” și reabilitare pentru revenirea la viața normală după cancer. Din aceste motive, se susține că „Îngrijirea de susținere face posibilă îngrijirea excelentă a cancerului”.

Serviciile de îngrijire paliativă ar trebui să fie disponibile tuturor pacienților cu cancer colorectal în orice stadiu al bolii.

Recomandare gradul C

6.14. Îngrijire de susținere în mediul oncologic

Asociația multinațională pentru îngrijirea de susținere a cancerului (MASCC) a elaborat mai multe linii directoare pentru furnizarea de îngrijiri de susținere, permițând oncologilor să furnizeze doze optime de tratament anti-cancer. MASCC produce, de asemenea, instrumente de evaluare validate, de exemplu pentru vărsăturile induse de chimioterapie, toxicitatea pielii cu inhibitor de EGFR. Respectarea celor mai recente ghiduri anti-emetice MASCC din 2016 ar putea îmbunătăți experiența majorității mari a pacienților care au primit chimioterapie [104].

Există dovezi că inițierea schimbărilor de stil de viață și încurajarea regimurilor de exerciții fizice încă din timp, chiar înainte de inițierea tratamentului adjuvant și în timpul acestuia, poate ajuta pacienții să își recupereze mai devreme și să revină la viața productivă [105]. În prezent, „pre-abilitarea” și reabilitarea în timpul tratamentului nu sunt disponibile pe scară largă. Pacienții pot beneficia de consultații în afara centrului de cancer, inclusiv unele spitale, care dezvoltă unități de reabilitare.

Simptomele apărute în timpul tratamentului anti-cancer sunt gestionate de către membrii cu experiență ai echipei de oncologie, în special de către asistenții medicali de specialitate și medicii asistenți medicali. Pentru pacienții care nu reușesc să răspundă la gestionarea locală a simptomelor sau care dezvoltă efecte secundare intolerabile, serviciile de îngrijire paliativă de specialitate din spital sau comunitate pot oferi un nivel suplimentar de consiliere și supraveghere. Serviciile de oncologie acută ar trebui să aibă acces și la o rezervă de îngrijire paliativă specială [106].

Echipele de oncologie ar trebui să cunoască îndrumări pentru îngrijirea de susținere, inclusiv ghidurile MASCC și instrumentele de evaluare.

De asemenea se pot pune la dispoziția pacienților ghiduri de practică medicală – exemplu ESMO-ACF-Cancerul-Colorectal-Ghid-Pentru-Pacienti.pdf pag. 31-34 – care să prezinte riscurile generale și posibilele efecte secundare, în cazul intervențiilor chirurgicale, chimioterapiei, radioterapiei și terapiei biologice țintite, care uneori necesită chiar ajustarea tratamentului

Recomandare gradul B

6.15. Îngrijire de susținere după tratamentul cancerului



Instrumente Structurale
2014-2020

Odată ce pacienții și-au încheiat tratamentul primar pentru cancer, există o încercare de a elibera pacienții mai devreme orientându-i spre serviciile de îngrijire primară. Cu toate că acest lucru poate funcționa bine pentru mulți pacienți, unii rămân cu reacții adverse tardive sau pot avea probleme în adaptarea la viața de zi cu zi. Reabilitarea post-tratament poate ajuta. Programele de reabilitare bazate pe exerciții pot îmbunătăți calitatea și calitatea vieții la supraviețuitorii de cancer, dar există o mare variabilitate în protocoale și respectarea acestora [107].

Pacienții care persistă cu reacții adverse tardive din tratamentele anti-cancer sunt adesea într-o poziție dificilă, deoarece serviciile de asistență primară nu sunt instruite pentru a monitoriza și gestiona aceste aspecte, în timp ce centrele de oncologie sunt slab dotate pentru a oferi asistență pe termen lung.

Pacienții cu cancer colorectal care au finalizat tratamentul anti-cancer ar trebui să aibă acces la îngrijirea de sprijin, inclusiv reabilitarea.

Recomandare gradul C

Supraviețuitorii de lungă durată a cancerului colorectal trebuie monitorizați pentru reacțiile adverse tardive ale tratamentului și trebuie să li se ofere sprijin de specialitate, după caz.

Recomandare gradul C

6.16. Îngrijirea paliativă în boala avansată și sfârșitul îngrijirii vieții

Nu există nicio delimitare clară de când începe „sfârșitul vieții”, dar intervalul de timp acceptat este de la momentul în care echipa clinică consideră că pacientul are un an sau mai puțin de supraviețuire preconizată. Prognosticarea spre sfârșitul vieții rămâne dificilă și inexactă, chiar și în mediile de îngrijire paliativă și clinicienii trebuie să fie clari și onești cu pacienții care doresc să-și cunoască prognosticul, explicând motivele incertitudinii.

Pacienții trebuie încurajați să facă „planuri de îngrijire în avans” (ACP) pentru a acoperi o serie de subiecte, inclusiv: locul de îngrijire preferențial, locul preferat al decesului, deciziile în avans de refuzul tratamentelor. Un ACP funcțional poate ajuta pacienții și familiile lor să se simtă mai confortabil că evenimentele viitoare și poate reduce internările spitalicești pentru pacienții vârstnici la sfârșitul vieții [108]. Discuțiile despre conceptele de ACP ar trebui realizate cu sensibilitate și în etape, reflectând cursul clinic al cancerului la fiecare individ. Nu există loc pentru discuții „impuse” despre aceste subiecte, în special locul preferat de deces, în special la începutul planificării în avans a îngrijirii. Echipele de oncologie ar trebui, în același timp, să ia în considerare plafonul de îngrijire pentru fiecare pacient și să comunice acest lucru cu alte servicii comunitare. Acest lucru trebuie ținut sub revizuire frecventă și, acolo unde este posibil, pe baza discuțiilor cu pacientul și familiile lor.

În mod ideal, pacienții ar trebui să aibă acces la informații despre disponibilitatea și beneficiile potențiale ale îngrijirii paliative de specialitate „în cazul în care au nevoie de ea”. Pe lângă asistența medicală și asistența medicală de specialitate, pacienții din ultimul an de viață pot avea nevoie de acces la alți membri ai echipei multidisciplinare de îngrijire paliativă (fizioterapie, terapie ocupațională, dietetică, suport psihologic și spiritual) pentru a putea beneficia de sfaturi utile.

Pacienții cu cancer colorectal avansat care intră în ultimele luni de viață ar trebui încurajați

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601





și susținuți să facă planuri de îngrijire în avans.

Gradul de recomandare C

Pacienților cu cancer colorectal, la sfârșitul vieții, ar trebui să li se ofere informații și acces la servicii de îngrijire paliativă specială într-un mod sensibil cât mai devreme posibil.

Recomandare gradul C

Pacienții cu cancer colorectal avansat ar trebui să aibă acces la membrii echipei mai largi de îngrijiri paliative.

Recomandare gradul C

Furnizarea de servicii de îngrijire paliativă de specialitate și spitale

România are o rețea dezvoltată în servicii de îngrijire paliativă de specialitate. Acestea oferă atât facilități pentru spitalizare cât și pentru pacienți de zi.

Spitalele care îngrijesc pacienții cu cancer colorectal avansat ar trebui să acționeze în permanență pentru accesul la asistență paliativă de specialitate.

Recomandare gradul C

6.17. Ultimele zile de viață

Ghidul NICE pentru „Îngrijirea adultului care moare în ultimele zile de viață” pune accentul pe necesitatea de a fi alertă cu semne și simptome ale morții iminente, dar este conștient și de modificările care ar putea indica stabilizarea sau chiar recuperare temporară. Există recomandări despre comunicare și luarea deciziilor: menținerea hidratării, inclusiv hidratarea asistată clinic; gestionarea farmacologică a simptomelor cheie (durere, greață și vărsături, respirație, anxietate, delir, agitație); rolul prescripției anticipative. Ghidul NICE subliniază că toate îngrijirile, inclusiv prescrierea pentru simptomele actuale și anticipate și pentru hidratare, ar trebui individualizate și nu trebuie făcute într-un mod „unic-potrivit pentru toate”, așa cum s-a considerat anterior.

Deși s-a pus mult accent pe permiterea pacienților să moară în propriile case în funcție de dorințele lor, multe circumstanțe fac ca acest ideal să nu fie posibil sau de dorit. Inițierea unei hidratări adecvate asistate clinic trebuie făcută în orice loc și nu trebuie considerată motivul internării în spital. Pacienții cu obstrucție subacută și de lungă durată a intestinului din cauza cancerului colorectal pot fi, de asemenea, gestionați la domiciliu pentru perioade îndelungate, folosind linii centrale sau periferice pentru hidratare, împreună cu aportul de îngrijire paliativă specială pentru gestionarea vărsăturilor și a durerii.

Toate îngrijirile, inclusiv prescrierea medicamentelor și hidratarea asistată clinic ar trebui să fie acordate individual, în funcție de nevoile clinice. Se încurajează prescrierea anticipativă pentru simptomele viitoare.

Recomandare gradul C





BIBLIOGRAFIE

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613–6.
2. Ashraf S, Hompes R., Slater A, Lindsey I, Bach S, Mortensen N. J, Cunningham C., and on behalf of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. *Colorectal Disease* 2012; 14: 821–826.
3. Williams JG, Pullan RD, Hill J, Horgan PG, Salmo E, Buchanan GN, Rasheed S, McGee SG, Haboubi N. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2013; 15(Suppl 2): 1–38.
4. Brown IS, Bettington ML, Bettington A, Miller G, Rosty C. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. *J Clin Pathol* 2016; 69: 292–9.
5. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246: 693–701.
6. Healthcare Quality Improvement Partnership (2015) Bowel Cancer Audit Report 2015
7. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–46.
8. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2008; 9: 494–501.
9. Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, Warren B, Mortensen NJ. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 280–90.
10. Cataldo PA, O'Brien S, Osler T. Transanal endoscopic microsurgery: a prospective evaluation of functional results. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1366–71.
11. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007; 245: 726–33.
12. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW, Stiggelbout AM. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1847–58.
13. Doornebosch PG, Tollenaar RA, Gosselink MP, Stassen LP, Dijkhuis CM, Schouten WR, van de Velde CJ, de Graaf EJ. Quality of life after transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 553–8.
14. Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 429–37.



15. Hompes R, McDonald R, Buskens C, Lindsey I, Armitage N, Hill J, Scott A, Mortensen NJ, Cunningham C. Completion surgery following transanal endoscopic microsurgery: assessment of quality and short- and long-term outcome. *Colorectal Dis* 2013; 15: e576–81.
16. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, Steele GD Jr, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1185–91 ; discussion 1191–4.
17. Rackley TP, Ma RM, Brown CJ, Hay JH. Transanal local excision for patients with rectal cancer: can radiation compensate for what is perceived as a nondefinitive surgical approach? *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 173–8.
18. De Graaf EJ, Doornebosch PG, Tollenaar RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, de Boer AC, Bekkering FC, van de Velde CJ. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1280–5.
19. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, Calvo FA, Garcia-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W Jr, Suarez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835–44.
20. Hershman MJ, Myint AS, Makin CA. Multi-modality approach in curative local treatment of early rectal carcinomas. *Colorectal Dis* 2003; 5: 445–50.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (2015c) Preoperative high dose rate brachytherapy for rectal cancer. Interventional procedures guidance (IPG531): <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg531>.
22. Hoskin PJ, de Canha SM, Bownes P, Bryant L, Glynne Jones R. High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004; 73: 195–8.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (2015b) Low energy contact X-ray brachytherapy (the Papillon technique) for early stage rectal cancer. Interventional procedures guidance [IPG532]: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg532>.
24. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008–15.
25. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291–304.
26. Munro AJ, Bentley AHM. Adjuvant radiotherapy in operable rectal cancer: a systematic review. *Semin Colon Rectal Surg* 2002; 13: 31–42.
27. Wong RK, Tandan V, De SS, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002102.
28. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermarck B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–50.
29. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479–82.
30. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Stockholm*

- Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93–6.
31. Svoboda V, Beck-Bornholdt HP, Herrmann T, Alberti W, Jung H. Late complications after a combined pre- and post- operative (sandwich) radiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 53: 177–87.
 32. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results– EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620–7.
 33. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–5.
 34. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Muller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremsers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579–88.
 35. O’Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Parda DS, Mohiuddin M, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori GS, Eakle J, Robertson JM, Moore DF Jr, Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Wozniak TF, Roh MS, Yothers G, Wolmark N. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927–34.
 36. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmeier A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–23.
 37. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoepanu C, Zalcborg J, Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012a; 30: 3827–33.
 38. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
 39. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995; 75: 2269–75.
 40. Marijn CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 817–25.
 41. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P,



UNIUNEA EUROPEANĂ



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

- Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–20.
42. Glimelius B. Optimal time intervals between pre-operative radiotherapy or chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer? *Front Oncol* 2014; 4: 50.k
 43. van den Broek CB, Vermeer TA, Bastiaannet E, Rutten HJ, van de Velde CJ, Marijnen CA. Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3131–9.
 44. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, Kryj M, Oledzki J, Szmeja J, Sluszniaik J, Serkies K, Kladny J, Pamucka M, Kukolowicz P. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72:15–24.
 45. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564–72.
 46. Glimelius B. Rectal cancer irradiation. Long course, short course or something else? *Acta Oncol* 2006; 45: 1013–7.
 47. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - a systematic overview. *Acta Oncol* 2007; 46: 504–16.
 48. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 543–9; discussion 549–51.
 49. Gilbert A, Ziegler L, Martland M, Davidson S, Efficace F, Sebag-Montefiore D, Velikova G. Systematic review of radiation therapy toxicity reporting in randomized controlled trials of rectal cancer: a comparison of patient-reported outcomes and clinician toxicity reporting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 555–67.
 50. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CA. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6199–206.
 51. Ngan SY, Fisher R, Burmeister B, Mackay J, McLachlan S, Beresford J, McClure B, Goldstein D, Joseph D, Solomon M. Long-term quality of life in patients treated in TROG 01.04: a randomized trial comparing short course and long course preoperative radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012b; 84: S143–4.
 52. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497–504.
 53. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90: 355–64.



54. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333: 779.
55. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 20–31.
56. Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, Cheng Z, Chen D, Liu W. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 312–8.
57. Heijnen LA, Lambregts DM, Mondal D, Martens MH, Riedl RG, Beets GL, Beets-Tan RG. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. *Eur Radiol* 2013; 23: 3354–60.
58. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 229–36.
59. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243: 132–9.
60. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmock S, Brown G, McLeod R, Kennedy E. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2212–23.
61. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, Strassburg J, Quirke P, Tekkis P, Pedersen BG, Gudgeon M, Heald B, Brown G. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: the MERCURY II study. *Ann Surg* 2015; 263: 751–60.
62. Chand M, Evans J, Swift RI, Tekkis PP, West NP, Stamp G, Heald RJ, Brown G. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Ann Surg* 2015; 261: 473–9.
63. Shihab OC, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected lymph nodes close to the mesorectal fascia are rarely a cause of margin involvement after total mesorectal excision. *Br J Surg* 2010; 97: 1431–6.
64. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9257–64.
65. How P, Stelzner S, Branagan G, Bundy K, Chandrakumaran K, Heald RJ, Moran B. Comparative quality of life in patients following abdominoperineal excision and low anterior resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 400–6.
66. Salerno GV, Daniels IR, Moran BJ, Heald RJ, Thomas K, Brown G. Magnetic resonance imaging prediction of an involved surgical resection margin in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 632–9.
67. Shihab OC, Heald RJ, Rullier E, Brown G, Holm T, Quirke P, Moran BJ. Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1207–11.
68. Shihab OC, How P, West N, George C, Patel U, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G. Can a novel MRI staging system for low rectal cancer aid surgical planning? *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1260–4.
69. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed

- multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006; 94: 351–7.
70. Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28: 146–51.
 71. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005; 78: 934–8.
 72. Glynne-Jones R, Hadaki M, Harrison M. The status of targeted agents in the setting of neoadjuvant radiation therapy in locally advanced rectal cancers. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 264–84.
 73. Glynne-Jones R, Harrison M. Or why translational research is vital for the future treatment of rectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 701–2.
 74. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijten JW, Sosef M, Hulsewe KW, Hoff C, Breukink SO, Stassen L, Beets-Tan RG, Beets GL. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3873–80.
 75. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the ‘wait and see’ approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012; 99: 897–909.
 76. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O’Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marshall ME, Jacobs AD, Colman LK, Soran A, Yothers G, Wolmark N. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059–64.
 77. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A, Diaz-Rubio E, Gilberg F, Cassidy J. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012; 23: 1190–7.
 78. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1152–60.
 79. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200–7.
 80. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55(Suppl 3): iii1–8.
 81. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283–301.
 82. Thirion P, Wolmark N, Haddad E, Buyse M, Piedbois P. Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal metastases confined to the liver: a re-analysis of 1458 non-operable patients randomised in 22 trials and 4 meta-analyses. *Meta-Analysis Group in Cancer. Ann*

- Oncol 1999; 10: 1317–20.
83. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluo- rouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9441–2.
 84. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrim- idine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:642–53.
 85. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoe- ven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyne VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, Koopman M. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised con- trolled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843–52.
 86. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kab- binavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
 87. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal can- cer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–44.
 88. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Cou- ture F, Sirzen F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–9.
 89. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Vieitez JM, Bouche O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduna V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, Andre T, Kubicka S. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
 90. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausova J, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Soussan-Lazard K, Chevalier S, Allegra CJ. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320–31.
 91. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–71.
 92. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, Tabernero J, Andre T, Sobrero AF, Mini E, Greil R, Di Costanzo F, Collette L, Cisar L, Zhang

- X, Khayat D, Bokemeyer C, Roth AD, Cunningham D. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC- 3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117–25.
93. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103–14.
94. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kroning H, Luppi G, Kisker O, Zubel A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311–9.
95. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbiński R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–8.
96. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–65.
97. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–705.
98. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706–13.
99. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–34.
100. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–64.
101. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated

- metastatic col- orectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
102. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 880–7.
103. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
104. Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari RM, Hesketh PJ, Chan A, Aapro MS. 2006 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017; 25: 277–288.
105. Li C, Carli F, Lee L, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, Kaneva P, Augustin B, Wongyingsinn M, Gamsa A, Kim DJ, Vassiliou MC, Feldman LS. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg Endosc* 2013; 27: 1072–82.
106. Shankland K, Kirkbride P, Bourke A-M, Price J, Walkington L, Danson S. The acute oncologist's role in managing patients with cancer and other comorbidities. *J Comorb* 2012; 2: 10–7.
107. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD007566.
108. Martin RS, Hayes B, Gregorevic K, Lim WK. The effects of advance care planning interventions on nursing home residents: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 284–93.

7. Tratamentul chirurgical al cancerului colo-rectal

Rezechțiile chirurgicale în cancerul colonic nu beneficiază încă de o standardizare internațională. Rezechțiile axiale întinse ale segmentelor tractului intestinal reprezintă abordarea convențională pentru cancerul colonic asociată cu excizia completă mezocolică (CME) și ligaturi vasculare centrale și au fost introduse urmărind aceleași principii ca și excizia totală de mezorect în cancerul rectal. În Japonia rezechția limfatică D3 este tratamentul standard în chirurgia cancerului colonic. În chirurgia cancerului de colon rezechția tumorală ar trebui efectuată de-a lungul planurilor tisulare embriologice cu păstrarea integrității peritoneale și fasciale. [1]

7.1. Disecția nodulilor limfatici

Excizia drenajului limfatic în bloc al tumorilor incluzând nodulii limfatici localizați central și-au arătat influența fundamentală în îmbunătățirea prognosticului pe termen lung în chirurgia cancerului colo-rectal. În această privință, s-a demonstrat pe mai multe grupuri că un număr crescut de noduli limfatici examinați de către anatomopatolog se corelează cu o supraviețuire mai bună. [2,3,4]

Mai multe studii au raportat faptul că rezecarea unui număr mare de limfonoduli au redus morbiditatea și recidivele loco-regionale și au îmbunătățit supraviețuirea pacienților cu cancer colonic cărora li s-a efectuat excizie mezocolică radicală.[5]

La fel ca și excizia totală de mezorect (TME), excizia completă mezocolică (CME) implică îndepărtarea mezoului intact și ligaturi vasculare la origine.[6]

Excizia totală a mezorectului a fost introdusă de către Heald [7] și a reprezentat o îmbunătățire semnificativă în rezechția tumorilor rectale. În prezent completarea TME și îmbunătățirea tehnicilor de excizie tumorală poate fi exprimată ca margine de rezechție patologică circumferențială (pCRM). Excizia pCRM completă și intactă a arătat o scădere a ratei de recidivă locală care pare să nu aibă influență în dezvoltarea metastazelor la distanță.[8,9]

Recomandare gradul A

7.2. Tehnici chirurgicale minim invazive

În afara beneficiilor cosmetice mai multe studii au arătat beneficii pe termen scurt ca: reducerea tratamentelor narcotice și analgetice orale precum și reluarea activității intestinale precoce.[10,11,12,13,14]. Cel mai important, nu s-au înregistrat diferențe semnificative în intervalul liber de boală și timpul până la apariția recidivelor la fel și în privința metastazelor parietale la nivelul plăgilor în tehnicile asistate laparoscopic.[15,16,17,18,19]

Recomandare gradul B

7.3. Strategii terapeutice în cancerurile colo-rectale avansate - Metastaze hepatice

Trebuie stabilite formele de metastaze hepatice. În primul rând, metastazele pot apărea metacron sau sincron în raport cu diagnosticul primar, iar în al doilea rând poate apărea ca oligo-metastatică și poate fi rezecabilă după tratament neoadjuvant sau nerezecabilă. Tratamentul

chirurgical al metastazelor hepatice în cancerul colorectal a devenit o provocare terapeutică ce influențează prognosticul pacientului [20]. În funcție de stadiul local și localizarea intrahepatică pot fi luate în considerare rezecții secvențiale sau sincrone a leziunilor maligne. Întrebarea privind ordinea în care se rezecă tumora primară sau metastazele, necesită studii suplimentare. În situații clinice cu leziuni hepatice secundare dominante, în comparație cu cancerul primar se recomandă tratarea inițială a leziunilor hepatice. Această strategie ar trebui luată în considerare în special când chimioterapia adjuvantă sau neoadjuvantă, care are ca scop controlul tumorii hepatice, eșuează. (20). Această strategie a fost implementată datorită faptului că tratamentul leziunii primare întârzie rezecția hepatică, radiochimioterapia tumorii primare în cancerul rectal este inefficientă în combaterea metastazelor hepatice mari și faptul că rezecția tumorii primare stimulează creșterea metastazelor hepatice [21]. S-a arătat că rezecția concomitentă a leziunilor colonice și hepatice ar putea scădea ușor morbiditatea perioperatorie dar cu menținerea perioadei de supraviețuire și a calității vieții comparabil cu celelalte grupe de studiu [22,23]. În concluzie rezecțiile simultane par să fie recomandabile la pacienții cu metastaze hepatice limitate [20].

Recomandare gradul B

7.4 Strategii terapeutice în cancerele colo-rectale avansate - Metastazele pulmonare

Pacienții diagnosticați cu CCR și metastaze pulmonare ar putea beneficia de rezecții pulmonare [24,25,26]. Ghidul Asociației de Coloproctologie din Marea Britanie și Irlanda consideră că metastazele sincrone și metacrone hepatice sau pulmonare ar putea fi considerate cu potențial curativ [27].

Recomandare gradul C

7.5. Strategii terapeutice în cancerele colo-rectale avansate - Carcinomatoza peritoneală

Peste 10% dintre pacienți prezintă carcinomatoza peritoneală secundară leziunii primare la momentul diagnosticului [28,29] și aproape 40% din pacienții cu cancer colorectal vor dezvolta metastaze peritoneale la un moment dat pe parcursul evoluției bolii (30). 35% din pacienții cu recidive peritoneale pot beneficia de terapie locală cu potențial curativ folosind în combinație chirurgie citoreductivă (CRS) și chimioterapie intraperitoneală hipertermică (HIPEC) [27].

Autorii englezi (NHS England Commissioning document „NHS England 2013” recomandă urmărirea criteriilor potrivite de admisie în vederea efectuării tratamentului:

- potențialul de îndepărtare completă a tumorii;
- absența metastazelor sistemice;
- pacientul să reziste unei intervenții chirurgicale majore;
- tratamentul să se desfășoare într-un centru cu experiență chirurgicală care are dotările necesare (HIPEC)[27].

Succesul acestui tratament combinat (CRS și HIPEC) depinde de selectarea cu atenție a pacienților [31]. Afecțiunile cardio-respiratorii severe, insuficiența renală, neoplasme netratate sau

un indice OMS >2 sunt considerate contraindicații pentru citoreducție și HIPEC [32].

Recomandare gradul C

7.6. Management-ul cancerului colorectal avansat local și al recidivelor

Pacienții cu tumori colorectale avansate pot beneficia de rezecții multiviscerale depășind planurile convenționale de excizie. La fel, rezecțiile multiviscerale la pacienții cu recidive locale în cancerul rectal pot oferi o a doua șansă de tratament [27].

Se consideră că rezecția completă locală, constituie factorul cel mai important și ar trebui să reprezinte obiectivul tratamentului recidivelor locale [20,27]. Conform ghidului asociației de coloproctologie din Marea Britanie și Irlanda 2017, nucleul echipei colorectale multidisciplinare ar trebui să contribuie la obținerea celor mai bune rezultate.

7.7 Planuri de tratament adaptate stadiului evolutiv al bolii:

1. Cancerul de colon -Opțiuni terapeutice:

Stadiul 0:

- Excizie locală sau polipectomia simplă
- Rezecții segmentare pentru leziuni mai mari care nu sunt pretabile la excizie locală.

Recomandare gradul A

Stadiul I: În cancerul colorectal stadiul I invazia neoplazică afectează submucoasa, posibil și tunica musculară

- Rezecția intestinală este extinsă cu anastomoză și implică și rezecția ganglionilor limfatici regionali.
- Acest stadiu evolutiv este considerat local și nu necesită terapii suplimentare.

Recomandare gradul A

Stadiul II : În acest stadiu, tumora depășește tunica musculară cu posibilitatea de invazie a organelor de vecinătate. Tratamentul primar constă în intervenția chirurgicală care are ca obiectiv îndepărtarea tumorii, opțiunile terapeutice incluzând:

- Rezecție chirurgicală largă și anastomoză
- Postoperator la grupele cu mare risc de instabilitate microsatelita, se poate administra chimioterapie adjuvantă.

- Capecitabină 6 luni sau 5 fluorouracil/ leucovorin - 6 luni sau



- FOLFOX -6 luni sau
- CAPEOX – 3 luni

Recomandare gradul B

Stadiul III : include existența adenopatiilor satelite, iar tratamentul include

- Rezecție chirurgicală largă și anastomoză
- Postoperator tratamentul este o schemă dublă ***personalizată în funcție de agresivitate microsatelita mai mare sau mai mica***
 - Oxiplatin si 5 fluorouracil (5FU)/ leucovorin(LV)/Acid folinic – 6 luni. Când Oxiplatinul este contraindicat, se administrează monoterapia cu 5FU/LV sau administrarea orală de Capecitabin/fluoropirimidină sau
 - FOLFOX – 3- 6 luni
 - CAPEOX – 3 - 6 luni -

Recomandare gradul A

Stadiul IV :

- În cancerul colo-rectal stadiul IV definirea scopului terapeutic este foarte important pentru abordul multimodal în vederea alegerii primei linii terapeutice sistemice. Au fost definite grupuri de pacienți în vederea abordării practice a bolnavilor din acest stadiu [34]:

Grupul 0: pacienți cu potențial rezecabil R0 în privința metastazelor hepatice sau pulmonare și care nu au contraindicații relative biologice.

Grupul I: Boală metastatică cu potențial rezecabil, cu intenții curative. Obiectivul terapeutic este reprezentat de un interval liber după micșorarea dimensiunii tumorale prin chimioterapie neoadjuvantă 2-3 luni și ulterior inițierea tratamentului chirurgical, putând crește supraviețuirea pe termen lung sau chiar vindecarea. Asocierea unui agent țintit cu asociere dublă sau chiar triplă de citotoxice pot fi cele mai eficiente combinații.

Grupul II: Boală diseminată, din punct de vedere tehnic, este cel mai probabil nerezecabilă. Intenția terapeutică este mai degrabă paliativă. La pacienții cu simptome cu agresivitate biologică sau boală extensivă, linia terapeutică cea mai activă care induce regresia metastazelor pare să fie cea mai bună opțiune terapeutică. La acest grup de pacienți o asociere dublă citotoxică cu un agent țintit este propusă în general și poate fi considerată opțiunea cea mai recomandată.

Grupul III: Pacienți cu boală metastatică nerezecabilă. În cazul acestor pacienți reducerea volumului metastazelor nu reprezintă scopul tratamentului primar. În lipsa prezenței simptomelor iminente și a riscului limitat de deteriorare rapidă, scopul este acela de a preveni progresia și prelungirea vieții cu un tratament minim agresiv. Sunt importante discuțiile cu pacientul pentru a



stabilii raportul beneficii/risc. Pacienților li se pot administra combinații de citotoxice +/- agenți biologici țintiti sau o strategie terapeutică care să înceapă cu 5 fluorouracil în combinație cu Bevacizumab. Ulterior se pot lua în considerare Oxiplatin sau Irinotecan combinat cu un agent biologic țintit [35].

2. Cancerul de rect:

Cancerul de rect precoce cT1M0 (G1/G2). Exciziile locale precum TEM sunt potrivite ca singure metode terapeutice pentru cancerul incipient (cT1M0) fără factori agravanți G3, V1, L1 [36,37].

Radioterapia locală (brahiterapie sau terapie de contact) – tehnica Papillon, poate de asemenea să reprezinte o alternativă a chirurgiei, singură sau combinată cu chimioterapie [39].

Recomandare gradul B

Cancerul rectal incipient la care excizia locală nu este pretabilă tehnica standard de tratament chirurgical este TME care implică rezecția în întregime a grăsimii mezorectale incluzând toți limfonodulii. Excizia parțială a mezorectului cu o margine distală de minim 5 cm a mezorectului poate fi luată în considerație în cancerul rectal înalt. În situații rare excizia locală poate reprezenta o opțiune terapeutică la pacienții cu tumori cT1 în vârsăa sau fragili. În alegerea tehnicii chirurgicale (laparoscopice sau clasice) chirurgul ar trebui să ia în calcul experiența personală în tehnica respectivă, stadiul și localizarea cancerului precum și factorii de risc ca și obezitatea sau alte intervenții chirurgicale abdominale deschise [39].

Chirurgia cancerului rectal asistată robotic conferă câteva avantaje tehnice pentru chirurg comparativ cu laparoscopia convențională însă acestea mai necesită evaluare [40].

Recomandare gradul B

Efectuarea de rutină a radioterapiei preoperatorie sau a chimioradioterapiei sau a radioterapiei în cure scurte tuturor pacienților cărora investigațiile imagistice descriu cN+ rămâne controversată datorită acurateții scăzute în aprecierea ganglionilor limfatici bazată numai pe dimensiune [41,42].

Recomandare gradul C

Cancerul rectal local avansat - La acești pacienți decizia terapeutică privind tratamentul neoadjuvant trebuie să fie bazată pe predicția RMN, CRM < 1 mm [43,44].

Recomandare gradul C

BIBLIOGRAFIE

1. Sugihara, K., Kinugasa, Y. and Tsukamoto, S. (2014). Radical Colonic Resection. In Colorectal Cancer (eds J.H. Scholefield and C. Eng). <https://doi.org/10.1002/9781118337929.ch5>
2. Increased Lymph Node Yield Is Associated With Improved Survival in Rectal Cancer Irrespective of Neoadjuvant Treatment: Results From a National Cohort Study. Lykke J, Jess P, Roikjaer O, Danish Colorectal Cancer Group. Dis Colon Rectum. 2015 Sep; 58(9):823-30.
3. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG J Clin Oncol. 2003 Aug 1; 21(15):2912-9.
4. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI Ann Surg Oncol. 2003 Jan-Feb; 10(1):65-71.
5. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review. Kontovounisios C, Kinross J, Tan E, Brown G, Rasheed S, Tekkis P Colorectal Dis. 2015 Jan; 17(1):7-16
6. Extent of surgery in cancer of the colon: is more better? Willaert W, Ceelen W World J Gastroenterol. 2015 Jan 7; 21(1):132-8.
7. The 'Holy Plane' of rectal surgery. Heald RJ J R Soc Med. 1988 Sep; 81(9):503-8.
8. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D, MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators., NCRI Colorectal Cancer Study Group. Lancet. 2009 Mar 7; 373(9666):821-8.
9. The impact of surgical quality on prognosis in patients undergoing rectal carcinoma surgery after preoperative chemoradiation. Kiehlmann M, Weber K, Göhl J, Fietkau R, Agaimy A, Hohenberger W, Merkel S Int J Colorectal Dis. 2016 Feb; 31(2):247-55.
10. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets GL, Pierie JP, Wiggers T, Breukink S Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 15; (4):CD005200.
11. Evolution of laparoscopy in colorectal surgery: an evidence-based review. Blackmore AE, Wong MT, Tang CL World J Gastroenterol. 2014 May 7; 20(17):4926-33.
12. The effect of the introduction of the ERAS protocol in laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer. Huibers CJ, de Roos MA, Ong KH Int J Colorectal Dis. 2012 Jun; 27(6):751-7
13. Meta-analysis of laparoscopic versus open colorectal surgery within fast-track perioperative care. Li MZ, Xiao LB, Wu WH, Yang SB, Li SZ Dis Colon Rectum. 2012 Jul; 55(7):821-7.
14. Systematic review of laparoscopic vs open colonic surgery within an enhanced recovery programme. Vlug MS, Wind J, van der Zaag E, Ubbink DT, Cense HA, Bemelman W A Colorectal Dis. 2009 May; 11(4):335-43.
15. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study



UNIUNEA EUROPEANĂ



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

- Group., Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pålman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ *Lancet Oncol.* 2009 Jan; 10(1):44-52.
16. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM *Ann Surg.* 2008 Jul; 248(1):1-7.
17. Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial. Taylor GW, Jayne DG, Brown SR, Thorpe H, Brown JM, Dewberry SC, Parker MC, Guillou PJ *Br J Surg.* 2010 Jan; 97(1):70-8
18. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM, MRC CLASICC trial group. *Lancet.* 2005 May 14-20; 365(9472):1718-26.
19. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group., Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Ota D *N Engl J Med.* 2004 May 13; 350(20):2050-9.
20. Surgery for Colorectal Cancer - Trends, Developments, and Future Perspectives Markus Rentsch,* Tobias Schiergens, Andrej Khandoga, and Jens Werner *Visc Med.* 2016 Jun; 32(3): 184–191. Published online 2016 Jun 13. doi: 10.1159/00044649
21. The effect of a primary tumour resection on the progression of synchronous colorectal liver metastases: an exploratory study. Slessor AA, Khan F, Chau I, Khan AZ, Mudan S, Tekkis PP, Brown G, Rao S *Eur J Surg Oncol.* 2015 Apr; 41(4):484-92.
22. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, Yin D, Wang J *Hepatology.* 2013 Jun; 57(6):2346-57
23. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y, Zhao G *Int J Colorectal Dis.* 2011 Feb; 26(2):191-9.
24. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors. Baron O, Amini M, Duvieu D, Despins P, Sagan CA, Michaud JL *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996; 10(5):347-51.
25. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. Cho JH, Kim S, Namgung M, Choi YS, Kim HK, Zo JI, Shim YM, Kim J *World J Surg Oncol.* 2015 Jul 25; 13(3):222.
26. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, Sasaki M, Suzuki H, Takao H, Nakade M *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Nov; 124(5):1007-13.
27. Colorectal Disease Volume 19 Supplement 1 July 2017 Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) Dr Ian Geh (Chair) Mr Brendan Moran (Deputy chair) Mr Sharad Karandikar (Editorial - coordinator) Mr Kai Leong (Editorial - references)
28. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F,





Instrumente Structurale
2014-2020

- Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN Ann Surg Oncol. 2003 Oct; 10(8):863-9
29. Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, Schlitt HJ, Piso P.J Surg Oncol. 2009 Sep 15; 100(4):306-10.
 30. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Ann Surg. 2006 Feb; 243(2):212-22.
 31. Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: An overview. Arjona-Sánchez A, Medina-Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, Casado-Adam A, Sánchez-Hidalgo JM, Rufián-Peña S. World J Gastrointest Oncol. 2014 Oct 15; 6(10):407-12.
 32. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. Cotte E, Passot G, Gilly FN, Glehen O. World J Gastrointest Oncol. 2010 Jan 15; 2(1):31-5.
 33. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up R. Labianca, B. Nordlinger, G. D. Beretta, A. Brouquet, A. Cervantes
 34. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making, Ann Oncol, 2012, vol. 23 (pg. 2479-2516)
 35. Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger and D. Arnold
 36. Bach SP, Hill J, Monson JR et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Br J Surg 2009; 96: 280–290.
 37. Junginger T, Goenner U, Hitzler M et al. Long-term oncologic outcome after transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2016; 59: 8–15.
 38. Gérard JP, Ortholan C, Benezery K et al. Contact X-ray therapy for rectal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 665–670.
 39. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines 2017 R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes and D. Arnold
 40. Sun Y, Xu H, Li Z et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2016; 14: 61
 41. Brown G, Richards CJ, Bourne MW et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. Radiology 2003; 227: 371–377.
 42. Hunter CJ, Garant A, Vuong T et al. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment. Ann Surg Oncol 2012; 19: 1199–1205.
 43. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. J Clin Oncol 2014; 32: 34–43
 44. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg 2006; 93: 1215–1223.



8.Tratament perioperator de îmbunătățire a recuperării postoperatorii (ERAS)

Tratamentul perioperator, conform recomandărilor ghidurilor de îmbunătățire a recuperării postoperatorii (ERAS), are în vedere parcurgerea obligatorie a 4 etape succesive:

- 8.1 Prespitalicesc;
- 8.2 Preoperator;
- 8.3 Intraoperator;
- 8.4 Postoperator;

3.4. Stadiul prespitalicesc

8.1.1. Este deja cunoscută, necesitatea prezentării, încă de la primul contact, tuturor pacienților a unor informații corecte și complete care pot reduce anxietatea legată de complexitatea diagnosticului, intervenția chirurgicală și durerea postoperatorie [5,6,7,8,9] care pot pregăti gradul de satisfacție postoperatorie al pacientului. [10,11,12]. Consecința acestui sprijin psihologic are un impact pozitiv asupra duratei medii de spitalizare și a rezultatelor postoperatorii prezentată într-o analiză Cochrane [13,14].

Pot fi luate în considerare, de asemenea, și strategiile moderne de educare, inclusiv experiența media sau realitatea virtuală [5,15], precum și consultanța pusă la dispoziția pacienților și aparținătorilor de către membrii echipei multidisciplinare, care poate fi considerată un ghid potrivit pentru acceptarea experienței chirurgicale încă din stadiul prespitalicesc.

Pacienții trebuie să primească **consiliere preoperatorie** dedicată de rutină.

Recomandare gradul A

8.1.2. Comorbiditățile preexistente, pot fi evaluate prin diferite scoruri preoperatorii propuse de literatura de specialitate [17,18,19,20], dar din cauza nivelului scăzut al dovezilor [19] utilizarea lor este limitată, ele putând reprezenta un factor de risc pentru intervenția chirurgicală însă nu și pentru boală propriu-zisă. Optimizarea tratamentului bolilor cronice, cardiace, pulmonare, renale, hipertensiunea arterială sau a diabetului zaharat, alături de corecția tratamentului anemiei și malnutriției - se regăsește într-un singur studiu prospectiv semnificativ, disponibil [18].

Evaluarea **comorbidităților preexistente** și optimizarea medicală preoperatorie sunt importante din punct de vedere intuitiv, dar nu s-au identificat până în prezent instrumentele de cuantificare, măsurabilă a riscurilor postoperatorii.

Recomandare gradul A

8.1.3. Consumul excesiv de alcool și fumatul reprezintă aspecte care sunt în principal sub

controlul pacientului, dar care determină un risc crescut de complicații intra și postoperatorii [21].

Există multiple metaanalize [22,23,24] care evaluează tipurile de intervenție și complicațiile postoperatorii în urma renunțatului la fumat preoperator. Pentru a reduce complicațiile respiratorii și de vindecare a plăgilor este necesară însă o perioadă de minim 4-8 săptămâni de abținere [22,24], fără a fi însă clar dacă renunțarea la fumat pe o perioadă mai mică de 4 săptămâni reduce sau nu riscul complicațiilor respiratorii postoperatorii. Se iau în discuție mai multe metode de a renunța la fumat, de la terapia farmacologică de înlocuire a nicotinei, la terapia comportamentală prin consiliere.

Studiile observaționale sugerează că abuzul de alcool crește morbiditatea postoperatorie [25, 26]. O revizuire sistematică și meta-analiză au identificat treisprezece studii observaționale și cinci RCT [27] și a arătat că consumul a mai mult de 50 ml alcool 40%, 150 ml vin 13%, 500 ml 4% bere, crește rata infecțiilor postoperatorii, dar nu și mortalitatea. În aceeași lucrare [27], o meta-analiză separată a ECR a confirmat, de asemenea, că intervențiile pentru reducerea aportului de alcool reduc infecțiile, dar nu mortalitatea. Nu se cunoaște impactul asupra pacienților cu un consum mai mic de alcool. Se recomandă abținerea preoperatorie de 4 săptămâni [27] care reduce în mod semnificativ rata complicațiilor postoperatorii și durata medie de spitalizare [28].

Fumatul crește riscul de complicații postoperatorii.

Recomandare gradul A

Alcoolul crește riscul de complicații postoperatorii.

Recomandare gradul A

8.1.4. Studii recente, au dovedit că **o stare fizică optimă** preoperatorie, scade riscul complicațiilor postoperatorii grave, urmate de invalidități prelungite [29].

Perioada preoperatorie (timpul scurt între diagnosticarea bolii și tratamentul efectiv) poate oferi o oportunitate de creștere a rezervei fiziologice a organismului cu intenția de a îmbunătăți rezultatele postoperatorii și de a accelera recuperarea. Prin urmare, optimizarea preoperatorie a stării fizice a pacientului, poate fi o strategie convingătoare de abordare a factorilor de risc care poate să influențeze pozitiv rezultatul multimodal al tratamentului [30]. Această pregătire include evaluări fizice, nutriționale și psihologice care stabilesc un nivel funcțional de bază, care stabilesc eventualele deficiențe și promovează soluții pentru reducerea incidențelor și/sau gravitatea deficiențelor viitoare [31].

Introducerea inițială a programelor de pregătire fizică folosind un exercițiu intens a arătat o complianță slabă a pacienților și modificări modeste ale capacității funcționale postoperatorii [32]. Un trial randomizat de cohortă (RCT), folosind protocoale multimodale structurate de preabilitare, care au inclus exerciții aerobice și de rezistență împreună cu suplimente de proteine și strategii de relaxare, a demonstrat un impact pozitiv asupra rezervei fiziologice preoperatorii cu niveluri susținute ale capacității funcționale postoperatorii [33]. Mai mult de 80% dintre pacienții care au intrat într-un program de pregătire multimodală, au revenit la valorile de referință ale capacității funcționale în 8 săptămâni, spre deosebire de pacienții care nu au beneficiat de acest program și care au revenit la valorile normale de referință ale capacității funcționale, doar în

proporție de 40% în aceeași perioadă de 8 săptămâni .

Pregătirea fizică multimodală asupra creșterii capacității funcționale are un impact moderat, iar asupra rezultatului clinic postoperator ar putea fi considerat chiar scăzut

Recomandare gradul C

3.5. Preoperator;

8.2.1. Starea de nutriție preoperatorie are un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității în cazul cancerelor gastro-intestinale, fapt confirmat de numeroase studii clinice [34, 35, 36, 37]. Deși nu există un indicator unanim acceptat de determinare a stării de malnutriție, dincolo de indicele de masă corporală [38,18], există un scor de screening al riscului nutritional (NRS 2002) care poate fi corelat cu riscul complicațiilor postoperatorii [219].

De asemenea, valoarea serică a albuminelor, poate fi considerată parte a evaluării nutriționale preoperatorii [41], iar corectarea ei poate îmbunătăți starea de nutriție preoperatorie și deficiențele specifice conform a două studii importante [39,40].

Ca și standarde de referință a screening-ului nutritional se consideră a fi relevante scorurile de evaluare SGA (Scorul de evaluare globală subiectiv) [220] și PG-SGA (Scorul de evaluare globală subiectivă generată de pacient) [221] alături de scorul MUST (Instrument de evaluare universală a malnutriției) [222], a căror valori scăzute au fost asociate cu o morbiditate și mortalitate crescută post intervenții chirurgicale abdominale majore [42,43,44,45,46].

Având în vedere că riscul de complicații postoperatorii este crescut la pacienții cu o scădere ponderală peste 10% [47], suplimentarea nutrițională orală sau parenterală este asociată cu reducerea prevalenței complicațiilor postoperatorii, dacă se efectuează pe o perioadă de cel puțin 7-10 zile preoperator conform recomandărilor internaționale [48].

Rezumat și recomandare

Screening-ul prin evaluare nutrițională oferă posibilitatea de corectare a malnutriției preoperatorii, de preferință pe cale orală, pentru o perioadă de cel puțin 7-10 zile, în vederea obținerii de rezultate postoperatorii îmbunătățite.

Evaluare nutrițională de rutină preoperatorie

Recomandare gradul A

Tratament nutritional preoperator:

Recomandare gradul A

8.2.2. **Managementul anemiei preoperatorii este important deoarece majoritatea pacienților cu neoplasm colorectal, pot prezenta un sindrom anemic determinat de: rectoragia acută sau cronică, deficitul de Vitamina B12 sau Acid folic [63] sau deficit de fier ca urmare a unei boli inflamatorii cronice [49].**

Definiția anemiei conform ultimelor reglementări OMS este considerată la o concentrație a Hb <13mg/dl atât la bărbați cât și la femei.

Conform studiilor, anemia poate reprezenta un factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, prin urmare este esențială corectarea acesteia preoperator.

Societatea Americană de Anestezie recomandă menținerea unei valori minime a Hb unui pacient între 6-10 mg/dl, în mod individualizat în funcție de comorbidități și de tipul intervenției chirurgicale care urmează a fi realizat [53]. La pacienții cu patologie cardiacă, renală și/sau pulmonară se recomandă o valoare a Hb > 8 mg/dl pentru a evita posibilele complicații [53].

Corecția anemiei în cazul prezenței deficitului de Fier se recomandă a se realiza prin administrarea de soluții intravenoase, cum ar fi - carboximaltoza ferică 15 mg/kg max. 1000 mg (Ferinject) în doză unică administrată lent în minim 15 minute care permite o creștere medie a Hb de 0.8 mg/dl pe parcursul a 8 zile [54]. Deși, administrarea orală a preparatelor de fier ar fi mai facilă, atât în anemia prin deficit de fier, cât și în anemia din bolile inflamatorii intestinale, datorită inhibiției absorbției fierului la nivel intestinal, această terapie devine mai puțin eficientă [50].

Transfuzia de produse sanguine pentru corectarea anemiei, poate produce complicații pe termen lung, cu impact asupra ratei de supraviețuire în cazul pacienților cu cancer colo-rectal [51], de aceea trebuie evitată.

Anemia însoțind frecvent cancerul colorectal și fiind răspunzătoare de creșterea morbidității și mortalității în această patologie, se recomandă a fi corectată, în special prin soluții cu fier, administrate parenteral, încercând a se evita transfuziile sanguine ori de câte ori acest lucru este posibil.

Determinarea și tratamentul anemiei înainte de intervenția chirurgicală:

Recomandare gradul A

Restricția administrării transfuziilor sanguine:

Recomandare gradul A

8.2.3. Prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii

Grețurile și vărsăturile postoperatorii, sunt prezente la aproximativ 80% dintre pacienții cu risc crescut de a dezvolta complicații postoperatorii [55] și sunt o cauză importantă de disconfort postoperator al acestora [56].

Etiologia grețurilor și vărsăturilor fiind multifactorială, are proveniență determinată: de pacient, de tipul de anestezie utilizat, de tipul și durata intervenției chirurgicale, precum și de tipul patologiei gastro-intestinale abordate.

Riscul cel mai ridicat al acestei simptomatologii se întâlnește în special la femei nefumătoare, cu antecedente de greață și vărsătură, rău de mișcare [57]. De asemenea, anestezia cu gaze volatile, oxid de azot sau opioide, crește semnificativ riscul de grețuri și vărsături postoperatorii. Înlocuirea anesteziei cu gaze volatile și oxid de azot cu anestezie intravenoasă totală cu propofol, poate diminua riscul de apariție a acestei simptomatologii. [58]. Administrarea de opioide însă, se recomandă a fi diminuată prin utilizarea altor scheme de tratament, iar administrarea de soluții cu carbohidrați preoperator, poate reduce riscul apariției grețurilor și vărsăturilor [59].

La pacienții cu risc ridicat de complicații se recomandă utilizarea scorurilor Koivuranta sau

variantea lui simplificată Apfel [223], în vederea evaluării riscurilor postoperatorii de apariție a grețurilor și vărsăturilor.

În funcție de scorurile obținute, administrarea profilactică de antiemetice tuturor pacienților care prezintă anestezie inhalatorie, administrare de opiacee sau intervenție chirurgicală abdominală majoră, poate scădea riscul de apariție a grețurilor și vărsăturilor, metodă din ce în ce mai populară, dar încă fără dovezi clare prin studii clinice specifice în cazul cancerului colorectal.

Există mai multe clase de medicamente antiemetice cum ar antagoniști ai dopaminei (droperidol), antagoniști ai serotoninei (5HT3) (ondansetron) și corticosteroizi (dexametazona).

Studiul DREAMS (Dexamethasone Reduce Emesis After Major Gastrointestinal Surgery), este o metanaliza, care arată că utilizarea unei doze unice de Dexametazona 8mg, scade riscul de grețuri și vărsături la 24 de ore și reduce nevoia de antiemetic curativ adițional până la 72 ore, fără o creștere semnificativă a efectelor adverse [60].

Alte metanalize recente [61,62], confirmă că utilizarea preoperatorie de gabapentina și pregabalina reduc semnificativ grețurile și vărsăturile, dar acestea sunt asociate cu un risc crescut de apariție a tulburărilor vizuale și chiar somnolență.

Utilizarea analgeziei profilactice, paracetamol i.v. (acetaminofen), poate reduce incidența simptomelor de greață, corelate cu reducerea durerii [63].

Există unele dovezi chiar și pentru utilizarea terapiei alternative, care includ muzică, aromaterapie, acupunctură, hipnoză, relaxarea [64] și oxigenoterapie [65], care pot reduce incidența grețurilor și vărsăturilor postoperatorii.

Profilaxia preoperatorie a grețurilor și vărsăturilor, trebuie efectuată tuturor pacienților cu cancer colorectal, printr-o abordare multimodala folosind una sau mai multe clase antiemetice.

Recomandare gradul A

8.2.4. Medicația Preanestezica

Existența stresului pre și postoperator poate crește ratele de complicații postoperatorii [67] necesitând creșterea administrării de medicamente analgezice perioperatorii [66]. În aceste situații este necesară folosirea unor strategii anxiolitice precum și strategii de comunicare eficientă cu pacienții, care pot îmbunătăți rezultatele postoperatorii așteptate.

Conform studiilor efectuate, datorită efectelor adverse ale anumitor medicamente - benzodiazepine, opioide, betablocante - ar trebui limitată utilizarea lor ca medicamente anxiolitice [68] în special la pacienții în vârstă de peste 65 de ani [69] recomandându-se utilizarea de melatonină care poate fi la fel de eficientă ca și Midazolam (benzodiazepina) [101]. Strategia ERAS recomandă utilizarea unei analgezii multimodale cu o administrare redusă de opioid având în consecință scăderea efectelor adverse legate de acesta (grețuri, vărsături, sedare, ileus și depresie respiratorie). Prin urmare conform metaanalizelor medicația preanestezica poate include o combinație de: Paracetamol, antiinflamatoare nesteroidiene sau gabapentanoide (cum ar fi gabapentina și pregabalina) [53] administrate ca și doză unică orală preoperatorie, adaptată vârstei și stării generale a pacientului [71,72].

Având în vedere că, anxietatea pacientului, cu patologie neoplazică colorectală, supus unei

intervenții chirurgicale, este un factor care poate accentua complicațiile postoperatorii este nevoie de cuparea acesteia, fie printr-o bună comunicare cu pacientul, fie prin administrarea de medicamente sedative cu acțiune de scurtă sau de lungă durată – Melatonina 3-5mg. Administrarea benzodiazepinelor trebuie însă redusă, în special la vârstnici și înlocuită cu o medicație multimodală.

Recomandare gradul A

8.2.5. Profilaxia antibiotică

Conform unei publicații Cochrane (2014) revizuită, reducerea infecțiilor chirurgicale locale necesită utilizarea obligatorie a profilaxiei antibiotice înainte de operația colo-rectala [73]. Într-o metaanaliză recentă, infecțiile chirurgicale locale au fost reduse semnificativ după o pregătire mecanică a colonului asociată cu administrarea de antibiotice intravenoase (de preferat Cefalosporină – de generația a III-a, Ceftriaxon – cu Metronidazol) în doză unică cu 60 de minute înainte de incizie (nu s-a sugerat niciun beneficiu pentru administrarea repetată) [73,74], suplimentată cu administrarea de antibiotice orale cu 18-24h înainte de operație [106].

Conform unei metaanalize recente, reducerea infecțiilor chirurgicale locale în chirurgia colo-rectala, necesită antisepsia preoperatorie utilizând Clorhexidina [76,77], după o prealabilă pregătire prin epilare a tegumentelor efectuată de preferință într-un timp cât mai apropiat momentului operator.

Antibioprofilaxia intravenoasă administrată cu 60 de minute înainte de incizie în doză unică, este recomandată la toți pacienții după o prealabilă pregătire mecanică a colonului asociată cu antibioterapia orală cu 18-24h înainte de operație. Nu există nicio recomandare de utilizare a antibioterapiei orale la pacienții care nu au în prealabil o pregătire mecanică a colonului.

Recomandare gradul A

Dezinfecția pielii trebuie efectuată cu preparate pe baza de clorhexidina. Dovezile sunt insuficiente pentru măsuri de tipul dușului antiseptic, foliilor adezive de incizie.

Recomandare gradul A

8.2.6. Pregătirea mecanică a colonului și marcarea stomei

Pregătirea mecanică a colonului este o manevră extrem de controversată în prezent. Mai mult, ghidurile ERAS anterioare, referitoare la chirurgia colonului [3] și rectului [4] au recomandat evitarea pregătirii mecanice a intestinului în chirurgia colonică, recomandând-o doar în chirurgia rectală, pentru a evita deshidratarea și tulburările hidroelectrolitice preoperatorii [78]. Metaanalizele [79,80,75,81] efectuate pe un număr de peste 100.000 de pacienți efectuate prin multiple studii randomizate controlate dar și prin studii observaționale și de cohortă au adus controverse în ceea ce privește pregătirea mecanică a colonului. Cu toate acestea s-a demonstrat beneficiul asupra reducerii infecțiilor chirurgicale locale în cazul utilizării antibioterapiei venoase asociate cu cea orală după o pregătire mecanică prealabilă a colonului [75].

Pregătirea mecanică a colonului însoțită doar de profilaxie antibiotică sistemică nu are

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020
Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601



Instrumente Structurale
2014-2020

niciun avantaj clinic în chirurgia colonului, ci doar în chirurgia rectala. Beneficiile pregătirii mecanice a colonului există doar în cazul asocierii unui antibiotic oral pe lângă antibioterapia sistemică.

Recomandare gradul A

Marcarea stomei

Pregătirea preoperatorie necesită marcarea zonei unei posibile viitoare colostome, care se realizează atât în ortostatism cât și în clinostatism, ținând cont de: tipul neoplasmului, proeminențele osoase, particularitățile anatomice și pliurile cutanate individuale fiecărui pacient.

Recomandare gradul F

8.2.7. Tratament hidroelectrolitic preoperator

Intervențiile chirurgicale în cancerul colorectal este recomandabil a se desfășura într-o stare de echilibru hidroelectrolitic, ținând cont și de comorbiditățile preexistente. Această stare se poate obține prin evitarea unei abstenții hidroalimentare prelungite preoperator cu administrare de lichide clare inclusiv băuturi cu carbohidrați cu până la 4 ore înainte de inducerea anesteziei și evitarea pregătirii mecanice a colonului. Când se realizează pregătirea mecanică a colonului se poate produce deshidratare cu până la 2 litri de lichide [78] fapt care trebuie compensat prin administrarea parenterală de soluții hidroelectrolitice intravenoase [82].

Este recomandabil că pacienții cu neoplasm colorectal să prezinte preoperator o stare de echilibru hidroelectrolitic astfel încât, orice exces sau deficit să poată fi corectat.

Recomandare gradul A

8.2.8. Pregătirea preoperatorie metabolică prin încărcarea cu carbohidrați

Trialurile clinice randomizate arată că alimentele solide ușoare pot fi administrate în condiții de siguranță cu până la 6h înainte de procedurile chirurgicale, iar lichidele cu până la 4 ore înainte de anestezia generală [83,84,85].

S-a dovedit că administrarea preoperatorie de carbohidrați orali (maltodextrina complexă 12,5%, 285mOsm/kg) în cantitate de 800 ml în seară de dinaintea intervenției chirurgicale și 400 de ml cu 4 ore înainte de inducerea anesteziei generale, atenuează răspunsul catabolic indus de intervenția chirurgicală și postul nocturn; reduce rezistența postoperatorie la insulină; reduce descompunerea proteinelor și menține mai bine masa, funcția și rezistența musculară; oferă efecte cardiace benefice și scade nivelul hiperglicemiei comparativ cu placebo [86,87]. Acest model de administrare rămâne însă o provocare pentru multiple studii de specialitate [88,89,90,91,92] care includ din ce mai multe categorii de pacienți, atât obezi cât și diabetici fără a fi raportate probleme de siguranță. De asemenea există 2 studii, care au inclus 86 de participant, la care s-a urmărit relația dintre administrarea de carbohidrat oral cu scurtarea perioadei de reluare a tranzitului



intestinal postoperator, comparativ cu placebo.

Pacienților supuși unei intervenții chirurgicale colorectale electivă li se permite alimentarea cu până la 6h înainte de anestezie și administrarea de lichide clare inclusiv băuturi carbohidrate, cu până la 4 ore înaintea anesteziei. Pacienții cu golire gastrică întârziată și pacienții supuși unor intervenții chirurgicale de urgență ar trebui să prezinte abstinență alimentară peste noapte sau minim 6h înainte de operație. Nu se pot da încă recomandări pentru utilizarea băuturilor carbohidrate în cazul pacienților cu diabet.

În chirurgia colorectala electivă la pacienții fără golire gastrică întârziată (obezi);
Abstinență de 6 h pentru solide și 4 ore pentru lichide clare inclusiv băuturi carbohidrate

Recomandare gradul A

Băuturile carbohidrate îmbunătățesc starea generală a pacientului și scad rezistență la insulină:

Recomandare gradul A

Băuturile carbohidrate reduc complicațiile postoperatorii și îmbunătățesc timpul de reluare a tranzitului intestinal

Recomandare gradul A

Administrarea băuturilor carbohidrate la pacienții diabetici și obezi bine controlați

Recomandare gradul C

8.3 Intraoperator

8.3.1. Protocol anestezic standard

Anestezia și monitorizarea funcției cerebrale

Anestezia trebuie să fie considerată parte integrantă a tratamentului chirurgical, iar medicația anestezică utilizată trebuie să permită o trezire rapidă cu efecte reziduale minime. Inducerea anesteziei, realizată prin combinarea benzodiazepinelor (Midazolam), cu opioidele cu acțiune de scurtă durată (Fentanyl), și hipnotice (Propofol), obține o minimalizare a efectelor reziduale la sfârșitul anesteziei.

Nu există date certe în literatura de specialitate, care să recomande, pentru menținerea anesteziei, alternativa între agenți inhalatori cu durată scurtă de tipul Sevofluranului [94] și anestezia totală intravenoasă TIVA, care folosește soluții de propofol, în combinație cu substanțe ce produc bloc neuromuscular-rocuron (Esmeron) și opioide de scurtă durată (Fentanyl).

Deși există, un studiu retrospectiv mare care sugerează efectul benefic al propofolului

asupra rezultatelor postoperatorii, nu se poate face în acest moment o recomandare certă de utilizare TIVA cu Propofol [93].

Oxidul de azot este în mod normal evitat datorită riscurilor embolice și a întârzierii reluării tranzitului intestinal [95].

Monitorizarea funcției cerebrale folosind indicele bispectral BIS și menținerea unei ținte între 40 și 60, poate evita supradozajul de anestezic în special la pacienții vârstnici, cu rol în reducerea riscului de delir postoperator și disfuncție cognitivă postoperatorie la această categorie de pacienți [96][97].

Chirurgia laparoscopică și robotică care necesită insuflarea peritoneului cu creșterea presiunii intraabdominale, poate afecta funcția cardiacă, respiratorie și reducerea fluxului sangvin renal [98].

Utilizarea în special în chirurgia laparoscopică și robotică, a monitorizării blocului neuromuscular (TOF), prin crearea unui bloc profund, permite o presiune intraabdominală mai mică, de 10-12 mm Hg, care reduce efectele fiziologice ale pneumoperitoneului prin scăderea presiunii aortice, îmbunătățirea fluxului sangvin renal, a funcției respiratorii și evitarea curarizării reziduale [99,100,102]. Există dovezi care susțin că utilizarea cumulată a relaxanților musculari crește riscul de complicații pulmonare postoperatorii [101].

Etapă de trezire se realizează de preferință utilizând Sugammadex (Bridion), care antagonizează rapid și predictibil efectele rocuroniului (Esmeron), reducând riscul blocării neuromusculare reziduale. O alternativă în această etapă, o poate reprezenta opțiunea terapeutică de administrare a Neostigminei (Miostin) în asociere cu Atropină.

Se recomandă utilizarea anestezicelor cu acțiune de scurtă durată, Monitorizarea funcției cerebrale folosind indicele bispectral BIS pentru îmbunătățirea recuperării și reducerea riscului de delir postoperator, Utilizarea monitorizării neuromusculare (TOF) și antagonizarea completă a blocului neuromuscular.

Pentru anestezice cu acțiune scurtă:

Recomandare gradul A

Monitorizare cerebrală:

Recomandare gradul A

Pentru reducerea presiunii intraabdominale în timpul intervenției chirurgicale laparoscopice facilitată de blocul neuromuscular

Recomandare gradul C

8.3.2. Tratament hidroelectrolitic intraoperator

Terapia intraoperatorie cu hidroelectroliți, în contextul programelor de îmbunătățire a statusului postoperator, pierde din importanța acordată în cadrul îngrijirilor convenționale. Folosind conceptul GDFT (goal directed fluid therapy) - Adaptarea terapiei lichidiene în funcție de

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020
Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601

necesitati -, o metanaliză recentă care a inclus 23 studii cu 2099 de pacienți a generat rezultate interesante [106]. În general, GDFT a fost asociată cu o reducere semnificativă a morbidității, a duratei medii de spitalizare și a duratei medii de spitalizare în serviciul de Terapie Intensivă. Cu toate acestea nu a fost observată nici o diferență în ceea ce privește mortalitatea, reluarea tranzitului intestinal sau riscul de ileus paralic. Prin urmare, în cadrul programelor ERAS, este posibil să nu se aplice tuturor pacienților, conceptul GDFT, dar acesta va fi recomandat pacienților cu risc crescut sau celor care urmează proceduri cu risc crescut [103].

Scopul terapiei cu lichide intravenoase constă în menținerea volumului intravascular, a debitului cardiac și a perfuziei tisulare, evitând însă în același timp supranecrozarea cu apă și săruri. Majoritatea pacienților necesită administrare de soluții cristaloide în proporții de 1-4 ml/kg/h pentru menținerea homeostaziei.

În anumite cazuri pentru menținerea normovolemiei centrale, este necesară utilizarea de soluții coloide [104,105].

Hipotensiunea arterială trebuie tratată cu vasopresoare – Noradrenalina, atunci când administrarea de lichide intravenoase nu reușește să îmbunătățească semnificativ volumul cerebral vascular [107,108]. De asemenea, la pacienții cu contractilitate cardiacă redusă trebuie luată în considerare administrarea de inotrope – Adrenalină. Dopamină – pentru a obține un aport tisular de oxigen corespunzător [108].

Scopul terapiei hidroelectrolitice intraoperatorii, constă deci, în menținerea homeostaziei, evitarea exesului lichidian, dar și a hipoperfuziei tisulare. În consecință este preferată o abordare perioperatorie a echilibrului hidroelectrolitic aproape de 0. GDFT trebuie aplicat în special la pacienții cu risc crescut și la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cu risc crescut. Inotropele trebuie luate în considerare la pacienții cu contractilitate cardiacă slabă.

Bilanțul lichidului administrat perioperator este indicat să fie cât mai aproape de zero.

Recomandare gradul A

Adaptarea terapiei lichidiene în funcție de necesități la pacienții cu risc ridicat și la cei supuși unei intervenții chirurgicale cu risc crescut

Recomandare gradul A

Adaptarea terapiei lichidiene în funcție de necesități la pacienții cu risc scăzut și la cei supuși unei intervenții chirurgicale cu risc scăzut

Recomandare gradul C

8.3.3. Prevenirea hipotermiei intraoperatorii

Este bine recunoscută importanța menținerii normotermiei la toți pacienții (o temperatură de peste 36°C) care suferă o intervenție chirurgicală majoră, inclusiv chirurgie colorectală [109]. Atât anestezia generală, cât și anestezia neuroaxială afectează termoreglarea prin afectarea

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601

vasoconstricției, provocând redistribuirea căldurii de la nivel central spre periferie, ducând la pierderea căldurii [110]. Chiar și hipotermia perioperatorie ușoară inadvertentă (IPH) a fost asociată cu efecte adverse: într-o meta-analiză cu o temperatură medie de 35,6°C, hemoragia intraoperatorie a crescut cu o rată de 16% iar rata de transfuzie de sânge cu 22% [111]. De asemenea pot apărea și alte efecte, cum ar fi: ischemia miocardică, aritmiile cardiace, reducerea fluxului sanguin splanhnic și reducerea biotransformării medicamentelor. Problemele se extind chiar și în perioada postoperatorie, unde pot apărea frisoane cu o creștere concomitentă a consumului de oxigen, și o creștere a ratelor de infecții chirurgicale, o creștere a duratei medii de spitalizare în serviciul de terapie intensivă, precum și o creștere a duratei medii de spitalizare.

Măsurarea precisă a temperaturii este fundamentală. Măsurătorile temperaturii de bază sunt efectuate cel mai bine direct (sau utilizând o estimare directă), mai degrabă decât folosind o estimare indirectă. Sunt utilizate diferite metode, cum ar fi măsurarea nazofaringelui (cu sondă introdusă între 10-20 cm) [110]. Mai recent, termometria cu flux de căldură zero este, de asemenea, recomandată [112] și a făcut obiectul unei recenzii recente separate, peste 500 de pacienți din 7 studii confirmând fiabilitatea acestora [113]. Există multe metode descrise pentru a menține temperatura corpului, inclusiv încălzirea și umidificarea gazelor anestezice, încălzirea lichidelor de administrare IV și dispozitive de încălzire forțată a aerului, chiar și utilizarea de preincalzire a pacientului perioperatorie [117,118]. În plus, temperatura ambiantă trebuie să fie de cel puțin 21°C [155].

În timp ce pierderea de căldură în chirurgia laparoscopică este redusă în comparație cu chirurgia deschisă, hipotermia poate apărea însă din cauza dioxidului de carbon uscat și rece folosit pentru insuflare. O meta-analiză recentă a analizat 13 studii și a demonstrat că utilizarea de CO2 încălzit și umidificat a fost asociată cu o creștere semnificativă a temperaturii centrale [115]. Cu toate acestea, o recenzie Cochrane a analizat 22 de studii cu 1428 de participanți și, în timp ce a confirmat menținerea temperaturii crescute, a avut rezultate contradictorii legate de durata medie de spitalizare pe secția de Terapie Intensivă [116].

Monitorizarea temperaturii trebuie să se efectueze la toți pacienții chirurgicali colorectali, iar metodele de încălzire activă a pacienților sunt necesare pentru a evita IPH.

Pentru monitorizarea temperaturii

Recomandare gradul A

Pentru menținerea normotermiei

Recomandare gradul A

Pentru preincalzire

Recomandare gradul A

8.3.4. Tratamentul chirurgical prin chirurgie clasică vs. chirurgie minim invazivă laparoscopică, robotică vs abordul transanal

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601

În ultima perioada, chirurgia minim invazivă (MIS) câștigă tot mai mult teren devenind standard terapeutic chirurgical în unele țări [119], care au reușit acest lucru fie prin centralizarea serviciilor chirurgicale în centre de excelență (Danemarca și Olanda fie prin realizarea de programe naționale de formare finanțate centralizat (Marea Britanie) , evitând în acest fel creșterea complicațiilor legate de curba de învățare [120].

Studiile clinice randomizate [121,122,123,124,125,126,127,128] care au comparat chirurgia laparoscopică versus chirurgia clasică în tratamentul cancerului colorectal au relevat avantajele chirurgiei laparoscopice referitoare la reducerea numărului zilelor de spitalizare, reducerea complicațiilor, a pierderilor de sânge intraoperatorii, cu o recuperare îmbunătățită, fără a putea însă furniza dovezi clare a unui avantaj oncologic dar nici a unui dezavantaj oncologic .

Recenziile Cochrane sprijină de asemenea rezultatele studiilor [129,130,131] dar nu precizează nici o dovadă a diferenței de supraviețuire pe termen lung [132] (chirurgia robotică nu are încă date privind supraviețuirea pe termen lung). În chirurgia rectală studii efectuate [133], [134] nu relevă inferioritatea abordării laparoscopice dar de asemenea nu sunt date disponibile a rezultatelor oncologice pe termen lung.

În cazul rezecțiilor colice nu se pot preciza încă avantajele între chirurgia laparoscopică standard și chirurgia clasică. Chirurgia robotică poate oferi anumite avantaje însă costurile aplicării acestui tip de intervenție sunt considerabil mai ridicate.

În cazul rezecției rectale, chirurgia robotică și chirurgia laparoscopică asociată cu abordul rectal trans-anal [135] s-au dezvoltat ca și alternative pentru chirurgia laparoscopică standard. Metaanalizele [136] nu au arătat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între chirurgia robotică și chirurgia laparoscopică standard cu excepția ratei de conversie. De asemenea studiile efectuate în cazul abordului trans-anal al cancerului de rect [137,138,139,140] nu precizează nicio diferență referitoare la prezența fistulelor anastomotice între acest abord și chirurgia laparoscopică standard sau cea deschisă.

Cu toate acestea tehnicile minim invazive reprezintă un element predictor de rezultate bune pentru protocoalele de îmbunătățire a rezultatelor postoperatorii prin: reducerea complicațiilor, scăderea intensității dureroase și a necesarului de opiacee, mobilizare precoce, impact mai mic asupra pierderilor lichidiene, reducerea ileusului postoperator și reluarea precoce a tranzitului intestinal, reducerea duratei de spitalizare cu 2 zile [141,142,143] fără a putea însă preciza reducerea mortalității [144].

O abordare minim invazivă a cancerului de colon și de rect are avantaje clare pentru reducerea complicațiilor, fără a putea încă preciza avantaje asupra ratei de mortalitate. De asemenea, ea are avantaje privind analgezia, economisirea de opiacee, menținerea echilibrului hidroelectrolitic cu un impact minim asupra sistemului imunitar, în special atunci când a fost asociată cu un protocol de recuperare îmbunătățit.

Pentru utilizarea minim invazivă vs. chirurgia deschisă

Recomandare gradul A

8.3.5. Drenajul cavității peritoneale și a pelvisului

Utilizarea istorică a drenajului cavității peritoneale după intervențiile chirurgicale colorectale în vederea evacuării și prevenirii colecțiilor de sânge sau seroase și pentru prevenirea sau detectarea fistulelor anastomotice este combătută de studiile efectuate încă din 2004 [145,146,147], un trial clinic randomizat efectuat recent [148] incluzând 469 de pacienți a arătat că utilizarea unui drenaj extern după intervențiile rectale pentru neoplasmul rectal, nu a oferit nici un beneficiu pacientului .

Drenajul peritoneal nu are niciun efect asupra rezultatelor clinice și în consecință nu trebuie utilizat în mod obișnuit

Recomandare gradul A

8.3.6. Sonda nazo-gastrică

Utilizarea sondei naso-gastrice cu scopul istoric de a înlătura disconfortul postoperator cauzat de distensia gastrică și vărsături este combătut de numeroase metaanalize [149,150,151,152,153], iar o metaanaliza recentă cuprinzând 7 trial-uri clinice a arătat că lipsa sondei nazo-gastrice permite o alimentație orală timpurie, scăderea complicațiilor postoperatorii și scăderea numărului de zile de spitalizare [154].

Sonda nazo-gastrică nu trebuie utilizată de rutină iar dacă este utilizată în timpul intervenției chirurgicale, ea trebuie îndepărtată înainte de trezirea pacientului.

Recomandare gradul A

8.4 Postoperator;

8.4.1. Analgezia postoperatorie

Este unanim acceptat faptul că analgezia postoperatorie cu un control adecvat al durerii este esențială pentru îmbunătățirea recuperării în chirurgia colo-rectală [3,4,152,155,156].

Deși tehnica chirurgicală abordată în neoplasmul colorectal, respectiv chirurgia deschisă sau minim invazivă, au răsunet diferit asupra stresului chirurgical și a rezultatelor precoc. În ambele situații, scăderea cantității de opioide, este însoțită de posibilitatea unei mobilizări mai timpurii, reluarea mai rapidă a tranzitului intestinal, reducerea numărului de complicații și a duratei medii de spitalizare [3,4,152,155,156].

Prin urmare, analgezia multimodală, prin mecanisme multiple de reducere a durerii , va îmbunătăți controlul acesteia, evitând în același timp efectele secundare ale fiecărui medicament.

Medicația antialgică multimodala prin asocierea de antialgice, antipiretice de tip- Paracetamol, cu antiinflamatoare nesteroidiene –Ketoprofen , Dexketoprofen - și gabapentanoid- Gabaran -într-o singură doză, !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!! la noi ALGOCALMIN în combinație cu Paracetamol și Ketoprofen pot fi administrare cu ușurință. Cu toate acestea, există dezbateri dacă antiinflamatoarele nesteroidiene sunt asociate sau nu cu fistule anastomotice, dar literatură de Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020
Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601

specialitate arată dovezi neconcludente referitoare la evitarea aintiinflamatoarelor nesteroidiene la pacienții supuși chirurgiei colo-rectale. Medicamentele de tip COX-2 care nu afectează agregarea plachetara pot fi utilizate în cazul în care există riscul de sângerare. De asemenea, se ia în discuție și reducerea opioidelor prin administrarea de: infuzii de lidocaina (la noi nu există) sau dexmetomidina – care par să reducă durerile postoperatorii în chirurgia colorectala comparativ cu placebo [3,4,152,157,158,159,160,161] sau analgezie epidurală și blocuri TAP [152].

Este recomandată evitarea opioidelor, prin aplicarea analgeziei multimodale în combinație cu analgezia spinală/epidurală sau blocurile TAP, atunci când sunt indicate.

Recomandare gradul A pentru analgezia multimodală cu economie de opioid

8.4.2. Tromboprofilaxia

Influența tromboprofilaxiei asupra evoluției postoperatorii a pacienților cu neoplasm colorectal, a fost demonstrată de diferite studii care au arătat o incidență de peste 30% a trombozei venoase asimptomatice la pacienții lipsiți de tromboprofilaxie [162]. Actualmente toți pacienții beneficiază de tromboprofilaxie mecanică prin ciorapi de compresie și/sau prin compresie pneumatică intermitentă până la mobilizare, fapt ce a redus incidența trombozei venoase profunde la 0,27% respectiv 0,21-0,38% [164-166]. Diferite studii au arătat că tromboprofilaxia farmacologică realizată cu heparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată, reduce frecvența tromboembolismului venos simptomatic și a mortalității, cu un risc foarte scăzut de complicații hemoragice, în special la administrarea unei doze zilnice unice [167,168]. Un studiu recent arată că asocierea celor două metode de profilaxie mecanică și farmacologică, scade incidența tromboembolismului pulmonar și a trombozei venoase profunde, comparativ cu aplicarea unei modalități unice de profilaxie [165].

Până nu demult, tromboprofilaxia tradițională extinsă pe o perioadă de 28 de zile, după intervenția chirurgicală colorectala, era considerată că fiind necesară. Datorită modificărilor tehnicilor chirurgicale de la clasic la minim invaziv și orientarea către un stres perioperator cât mai redus, prin aplicarea ghidului de îmbunătățire a recuperării postoperatorii și prin tehnici de anestezie modern, alături de mobilizarea precoce a pacienților, regimul de profilaxie extinsă a fost pus la îndoială în favoarea tromboprofilaxiei de scurtă durată (1-7 zile) realizat prin studii de cohorta care includ un eșantion de 235.066 pacienți [163,167,169,170].

Riscul de tromboză venoasă în chirurgia colorectala, asociată cu lipsa datelor care să prezinte comparativ beneficiul sau absența riscului în aplicarea profilaxiei de scurtă durată vs. lipsa totală a profilaxiei, ne determină să aplicăm un tratament bazat pe dovezile deja existente.

Rezumat și recomandare:

Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale colorectale majore trebuie să beneficieze de tromboprofilaxie mecanică prin ciorap de compresie sau compresie pneumatică intermitentă până la mobilizare, asociată cu profilaxie farmacologică cu heparină fracționată cu masă moleculară mică administrată în doză unică zilnică pe o perioadă de 28 de zile postoperator.

Tromboprofilaxia mecanică postoperatorie:

Recomandare gradul A

Tromboprolifaxia farmacologică cu heparină fracționată cu masă moleculară mică postoperatorie:

Recomandare gradul A

Profilaxia farmacologică cu heparină fracționată cu masă moleculară mică postoperatorie de scurtă durată (1-7 zile):

Recomandare gradul C

Profilaxia farmacologică cu heparină fracționată cu masă moleculară mică postoperatorie pe perioada extinsă:

Recomandare gradul A

8.4.3. Reechilibrarea hidro-electrolitică postoperatorie

În cazul intervențiilor chirurgicale colorectale, alimentația orală este recomandabil să fie reluată după primele 4 ore postoperator [154,171]. Dacă administrarea orală este bine tolerată, administrarea intravenoasă trebuie întreruptă cât mai curând posibil și să fie reluată doar dacă există indicații clinice sau pierderi continue (de ex. Vărsături) care ar trebui să fie înlocuite cu o cantitate corespunzătoare pierderilor. În condiții normale trebuie susținute doar funcțiile fiziologice care necesită o cantitate de 25-30 ml/kg/corp/zi [172]. Este important că pacienții să fie reechilibrați hidroelectrolitic într-un timp cât mai redus postoperator, deoarece atât deficitul cât și supraîncărcarea [173] cu lichid pot provoca efecte secundare care determină creșterea numărului de complicații postoperatorii, prelungirea duratei medii de spitalizare, creșterea costurilor și utilizarea crescută a resurselor umane [2,174,175].

Există dovezi considerabile că volumele mari de soluție salină intravenoasă de 0.9% provoacă acidoză hipercloremică, supraîncărcarea lichidului interstițial, deteriorarea hemodinamicii renale, reducerea fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară, cu diminuarea eliminărilor urinare de apă și Na [176-180]. Studii mari observaționale au arătat că soluția salină 0.9 % poate provoca alterarea stării generale, în special la pacienții critici [182], la cei cu sindrom inflamator sistemic [183] precum și la cei supuși unei intervenții chirurgicale [181]. De asemenea, pacienții pot dezvolta hipercloremie acută >110 mEq/L în perioada postoperatorie precoce, fapt asociat cu un risc crescut de mortalitate în primele 30 de zile [184].

În primele 48h, datorită răspunsului metabolic la stresul perioperator se poate produce o vasoconstricție renală cu retenție fiziologică de apă și electroliți [185]. În aceste condiții, deși oliguria la adult este de obicei definită ca fiind corespunzătoare unei cantități de urină <0.5 ml/kg corp/1h, respectiv <400-500 ml/24h, ea trebuie evaluată cu atenție printr-o examinare clinică amănunțită, deoarece administrarea excesivă de lichide a fost asociată cu leziuni renale acute [186,187]. Dacă pacientul nu prezintă semne clinice de hipovolemie (ex. Stări confuzionale, transpirație, tahicardie, hipotensiune) administrarea unui regim conservator de lichide nu pare să crească riscul de oligurie postoperatorie sau de leziuni renale acute [188-191]. În plus

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601

administrarea de lichide sau diuretice intravenoase suplimentare nu îmbunătățesc funcția renală și nu protejează împotriva leziunilor renale acute [188-189,192]. Într-adevăr eliminarea unei cantități mai mici de urină în faza perioperatorie precoce nu ar trebui să necesite administrarea suplimentară de soluții intravenoase atât timp cât pacientul nu prezintă semne clinice de hipovolemie [191].

Bilanțul hidroelectrolitic trebuie menținut aproape de 0. Pentru a acoperi necesitățile fiziologice se recomandă a fi utilizate soluții cristaloides hipotonice (5%, 10%) mai degrabă decât cristaloizii izotonici (ser fiziologic și soluții pe baza de soluție salină) care conțin concentrații mari de Na și Cl. La pacienții care primesc analgezie epidurală, hipotensiunea arterială trebuie tratată cu vasopresoare după ce ne asigurăm că pacientul este normovolemic.

Pentru menținerea echilibrului aproape de zero.

Recomandare gradul A

Pentru utilizarea de soluții cristaloides hipotone

Recomandare gradul A

Reechilibrarea cu soluții saline trebuie evitată

Recomandare gradul A doar la pacienții cu hipercloremie și/sau acidoză)

8.4.4. Sondajul vezical

Sondajul vezical intra și postoperator este utilizat în mod tradițional din două motive principale: monitorizarea producției de urină și prevenirea retenției urinare. Cunoscut fiind faptul că, drenajul urinar este asociat unui risc de infecție a tractului urinar, el putând împiedica, de asemenea, mobilizarea precoce postoperatorie, se ia în considerare limitarea acestei manevre la un timp cât mai scurt. În aceste situații există divergențe de opinie asupra perioadei de menținere a sondajului vezical.

Unele trialuri clinice randomizate, care compară riscul infecției tractului urinar în intervențiile chirurgicale abdominale și toracice majore, au arătat un risc semnificativ redus odată cu îndepărtarea precoce- ziua 1 postoperator față de ziua 4 postoperator, iar riscul de retenție urinară a fost scăzut atât la cei cu 1 zi cât și la cei cu 4 zile postoperatorii [193]. În plus, există și un studiu observational amplu care confirmă ratele scăzute de retenție la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale colo-rectale, dar care arată totuși creșterea acestui risc la pacienții de sex masculin cât și la cei cu analgezie epidurală postoperatorie.

Importanța monitorizării îndeaproape a producției de urină perioperatorie este recent contestată. Cunoscută fiind vasoconstricția renală datorată stresului postoperator, cu retenție fiziologică de apă și electroliți care economisește un volum semnificativ de fluide intravenoase din punct de vedere nefrologic, mută valoarea standard de oligurie de la 0.5 ml/kg corp/1h la o cantitate de 0.2 ml/kg corp/h [191,194]. Prin urmare, o măsurare orară a producției de urină nu mai reprezintă o indicație absolută pentru cateterismul vezicii urinare.

Cu toate acestea conform unor studii efectuate în 1990 [195] cât și a unui trial randomizat Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020
Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601

mai recent [196] se pare că pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pelvine inclusiv cancer colorectal par să aibă un risc deosebit de retenție urinară postoperatorie. Rata de retenție urinară fiind de 15-25% dacă este asociată cu îndepărtarea cateterului în prima zi postoperator față de întârzierea suprimării cateterului la 2 sau 3 zile. O metanaliza recentă confirmă însă [197] că atunci când durata cateterismului postoperator depășește 5 zile, se recomandă plasarea unui tub suprapubian sau un cateterism vezical intermitent care reprezintă alternative mai sigure, în comparație cu cateterismul transuretral standard.

În cazul intervențiilor colo-rectale se recomandă cateterizarea trans-uretrală de rutină timp 1-3 zile, individualizată pe baza factorilor de risc (chirurgie pelvină, sex masculin, analgezie epidurală). Pacienții cu risc scăzut ar trebui să beneficieze de suprimarea de rutină a cateterului în prima zi, în timp ce pacienții cu risc moderat sau ridicat necesită cateterizare până la 3 zile.

Recomandare gradul A

8.4.5. Reluarea precoce a tranzitului intestinal (prevenirea ileusului postoperator)

Scurtarea duratei ileusului postoperator reprezintă un obiectiv cheie al protocoalelor ERAS, astfel: 1. Limitarea administrării de medicație opioidă prin aplicarea tehnicilor de analgezie multimodală, 2. Utilizarea unei intervenții chirurgicale minim-invazive vs. intervenția chirurgicală clasică, 3. Eliminarea aplicării sondei nazo-gastrice de rutină, 4. Menținerea administrării de fluide la un echilibru “aproape de 0”, pot limita ileusul postoperator favorizând reluarea tranzitului intestinal cât mai precoce posibil [3]. O metanaliza a opt studii clinice randomizate recente, cu obiect de studiu o analiză a antagoniștilor receptorilor de microopioid (PAM-OR) cu acțiune periferică, care au capacitate limitată de a traversa barieră hemato-encefalică (alvimopan, metilnaltrexona, naloxona și naloxegel) și care pot ameliora disfuncția intestinală indusă de opioid fără a inversa analgezia prin antagonismul receptorului microopioid central, a avut rezultate incerte [198,199]. Fiecare dintre aceste studii clinice randomizate, controlate cu placebo au avut tendința de a se concentra pe pacienții supuși unei intervenții chirurgicale deschise, Datele conflictuale obținute limitează recomandarea pentru utilizarea de rutină a acestor agenți.

Numeroase trialuri clinice publicate într-o revizuire Cochrane referitoare la stimularea secreției gastrice prin stimularea masticatiei cu gumă de mestecat, concluzionează că, deși acest fapt poate fi asociat cu reduceri ușoare ale ileusului paralic, dovezile pe acest subiect sunt limitate la studii de calitate slabă [200] fără o randomizare corespunzătoare a pacienților și a rezultatelor [201]. Un studiu multicentric recent la scară largă, bine evaluat, arată că acest tip de stimulare gastrică nu a avut nici un impact asupra timpului până la reluarea tranzitului intestinal gazos postoperator. În consecință includerea sa de rutină ca o componentă a îngrijirii ERAS nu este recomandată.

De asemenea, în vederea reducerii duratei ileusului postoperator în intervențiile colo-rectale, au fost testați și diverși alți agenți inclusiv laxativele administrate, Bisacodyl [202] (oral) și cafea [203]. Interesant este un trial clinic care evidențiază reduceri mari ale indicelui de ileus postoperator la administrarea de cafea decofeinizată comparativ cu cafeaua cofeinizată la pacienții supuși colectomiei stângi laparoscopice [204]. Aceste studii au limitări din punct de vedere al metodologiei, fiind necesare studii suplimentare, confirmative, înainte de aplicarea de rutină. Cu toate acestea este recomandată administrarea cafelei în continuare la pacienții care tolerează

administrarea de lichide orale.

Se observă că o abordare multimodală pentru a reduce durata de timp a ileusului postoperator este benefică prin: 1. limitarea administrării de opioide, 2. utilizarea tehnicilor minim-invazive, 3. eliminarea plasării de rutină a sondei nazo-gastrice. 4. limitarea administrării de lichide, asociate cu: administrarea antagoniștilor receptorului de microopioid (în special alvimopan- medicament aprobat FDA în SUA, dar încă indisponibil la nivel mondial), gumă de mestecat, laxative și cafea.

Prevenirea multimodală a ileusului

Recomandare gradul A

Administrarea antagoniștilor receptorilor opioizi cu acțiune periferică (ex. Alvimopan)

Recomandare gradul C

Administrarea de laxative Bisacodil și cafea

Recomandare gradul C

8.4.6. Protezarea colostomei – în caz de necesitate-

Postoperator, pacientului colostomizat, pe lângă pregătirea psihologică a sa și a familiei/anturajului său, pentru a nu percepe colostoma ca și un handicap, ci ca și o nevoie specială a unei persoane cu aspect fizic deosebit, este necesară crearea unui confort în utilizarea colostomei prin aplicarea corectă a dispozitivelor medicale și crearea independenței în îngrijirea acesteia.

Recomandare gradul F

8.4.7. Controlul glicemiei intra și postoperator

În timpul intervenției chirurgicale un semn distinctiv al răspunsului fiziologic al organismului la stresul operator este reprezentat de creșterea rezistenței la insulină, cu inducerea așa numitelor stări pseudo-diabetice intraoperatorii [205] prin blocarea receptorilor insuliniici la nivelul celulelor dependente de glucoză din musculatura striată, creier și a leucocitelor urmată de hiperglicemie. Această stare persistă câteva săptămâni, după operația electivă, pe o perioadă de timp cu atât mai lungă cu cât intervenția chirurgicală este de mai mare amploare realizată cu tehnici chirurgicale clasice vs. chirurgie minim-invazivă (laparoscopică, robotică).

Deși hiperglicemia postoperatorie a fost raportată încă din 1934, până în 2001 nu au fost recunoscute consecințele negative ale hiperglicemiei perioperatorii, raportate printr-un trial clinic care măsoară scăderea morbidității și mortalității la grupul cu hiperglicemie controlată prin tratament cu insulină [206]. Acest studiu, fără a fi reprodus, a fost confirmat de o analiză

multicentrică realizată pe pacienți cu patologie traumatică arătând rezultate similare. Prin urmare, terapia intensivă cu insulină nu poate fi recomandată în chirurgia colorectală de rutină, însă studiile prezentate evidențiază riscurile clinice de creștere a morbidității și mortalității pe care aceste stări pseudodiabetice le poate induce.

Se recomandă de asemenea mai multe acțiuni care pot scădea rezistența la insulină, ele făcând parte din protocoalele de îmbunătățire a recuperării postoperatorii. Una dintre aceste acțiuni constă în administrarea orală preoperatorie a carbohidraților cu masă moleculară mare reprezentați de ex. de maltodextrină care prin acțiunea ei directă crește secreția de insulină preoperatorie cu efect modulator asupra glicemiei, în aceste condiții reducând nevoia instituirii unui tratament perioperator cu insulină [86]. Două studii au arătat că aplicarea protocoalelor de îmbunătățire a recuperării postoperatorii au fost asociate cu reducerea parțială sau completă a răspunsului la stresul operator atât prin menținerea unui bilanț neutru de azot prin limitarea pierderilor cât și prin scăderea rezistenței la insulină cu păstrarea normoglicemiei în timpul unei intervenții chirurgicale colo-rectale majore deschise [207]. În plus un studiu recent efectuat pe patru direcții distincte care a analizat comparativ chirurgia deschisă versus chirurgia laparoscopică precum și îngrijirea tradițională versus aplicarea protocoalelor de îmbunătățire a recuperării postoperatorii [143,208].

Studiile observaționale arată că hiperglicemia postoperatorie este asociată cu o creștere a mortalității și morbidității în special la pacienții fără diagnostic de diabet stabilit preoperator (fără creșteri ale hemoglobinei glicozilate în perioada preoperatorie) [209,210].

Un alt semn distinctiv al răspunsului fiziologic al organismului la stresul operator este reprezentat de creșterea secreției a STH (hormonul de creștere) care la rândul său stimulează producția de ARN, sinteză proteică, mobilizarea acizilor grași din depozite stimulând astfel gluconeogeneza cu efect tranzitoriu antagonist față de insulină. Timpul de înjumătățire plasmatic al STH este de 20 de minute.

Hiperglicemia este un factor de risc pentru complicațiile postoperatorii și în consecință trebuie evitată în special la pacienții fără antecedente de Diabet zaharat tip 2. Controlul glicemiei prin aplicarea unui protocol de îmbunătățire a recuperării postoperatorii nu provoacă riscul de hipoglicemie în timp ce tratamentul cu insulină trebuie utilizat cu prudență.

Controlul glicemiei prin administrarea de carbohidrați (ex. Maltodextrina) în vederea reducerii stresului operator

Recomandare gradul A

Controlul **hiperglicemiei** prin tratament cu insulină în hiperglicemiile sever

Recomandare gradul A

8.4.8. Îngrijirea nutrițională postoperatorie

S-a stabilit că reluarea cât mai precoce a alimentației orale după o intervenție chirurgicală este extrem de benefică pentru organism.

În cazul intervențiilor colorectale s-a demonstrat că instituirea dietei orale la 4 ore postoperator este considerată a fi în limite de siguranță la pacienții cu anastomoză colo-rectală termino-terminală [1]. Unii autori recomandă alimentația cu reziduuri reduse, superioară dietei

lichidiene simple fiind asociată cu episoade reduse a grețurilor, reluarea mai rapidă a tranzitului intestinal asociată cu scăderea ratei de morbiditate postoperatorie și a duratei medii de spitalizare [212]. Aportul alimentar spontan nu trebuie să depășească 1200-1500 kcal/zi [209] iar pentru atingerea cerințelor proteice și energetice, suplimentele nutritive orale s-au dovedit utile [213].

De asemenea s-a demonstrat că stresul chirurgical poate provoca o epuizare acută a argininei care este un aminoacid neesențial ce devine esențial în timpul stresului operator. Această deficiență nutritională acută poate fi corectată prin suplimentarea alimentației enterale cu **arginină, glutamină, acizi grași Omega 3 și nucleotide**, modificând în mod favorabil răspunsurile imune și antiinflamatorii cu scăderea complicațiilor infecțioase postoperatorii, cu scăderea duratei medii de spitalizare.[214]. O metaanaliză recentă a ajuns la concluzia că imunonutritia peri sau cel puțin postoperatorie cu **arginină, acizi grași Omega 3 și ribonucleotide** ar trebui administrată la toți pacienții subnutriți supuși unei intervenții chirurgicale majore din sfera oncologică [41].

Două trial-uri randomizate prospective recente au arătat că superioritatea implementării imunonutritiei comparativ cu suplimentele nutritive orale administrate în mod standard [215]

Alimentația orală precocă încă din primele 4 ore postoperator asociată cu suplimentele orale nutriționale clasice sunt considerate benefice. În plus imunonutritia enterală perioperatorie este considerată benefică la pacienții subnutriți.

Reluarea postoperatorie precocă (primele 4 ore)

Recomandare gradul A

Imunonutriția la pacienții normoponderali

Recomandare gradul A

8.4.9. Mobilizarea precocă

Mobilizarea precocă după intervențiile chirurgicale colo-rectale este considerată la scară largă ca o componentă importantă în cadrul protocoalelor de îmbunătățire a recuperării postoperatorii. Prelungirea imobilizării este asociată cu riscul de dezvoltare a complicațiilor pulmonare, scăderea forței musculare scheletice, complicații tromboembolice și creșterea rezistenței la insulină [216, 217], asociate cu creșterea duratei medii de spitalizare. Impactul mobilizării precocă inclusiv la bolnavii critici a fost demonstrat recent printr-un studiu randomizat multicentric internațional [218].

Mobilizarea timpurie este o componentă esențială a strategiilor multimodale pentru recuperarea sporită postoperatorie. Deși gradul de conformitate cu principiile protocoalelor de îmbunătățire a recuperării postoperatorii, pentru mobilizarea timpurie a fost asociat cu rezultate îmbunătățite [203]. Trialul clinic randomizat raportat recent care a urmărit mobilizarea în zilele 0-3 postoperator a arătat o recuperare somatică îmbunătățită dar nu și o influențare asupra rezultatelor postoperatorii așteptate.

Eșecul mobilizării se poate datora de cele mai multe ori unor factori determinați de controlul adecvat al durerii, de aportul unor cantități crescute de lichide administrate intravenos, a

unui cateterism urinar îndelungat, comorbiditatilor preexistente și chiar lipsei de motivație a pacientului ceea ce duce la întrebarea dacă rezultatele observate sunt asociate cu mobilizarea timpurie sau se datorează factorilor de baza care duc la incapacitatea de mobilizare.

Mobilizarea timpurie prin educație și încurajarea pacienților reprezintă o componentă importantă a recuperării îmbunătățite postoperatorii. Imobilizarea prelungită este asociată cu creșterea numărului de complicații postoperatorii și creșterea duratei medii de spitalizare.

Recomandare gradul A

BIBLIOGRAFIE

1. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A et al (2011) Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. Arch Surg 146:571–577
2. Varadhan KK, Lobo DN (2010) A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. Proc Nutr Soc 69:488–498
3. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W et al (2013) Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. World J Surg 37:259–284. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>
4. Nygren J, Thacker J, Carli F et al (2013) Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. World J Surg 37:285–305. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1787-6>
5. Ayyadhah Alanazi A (2014) Reducing anxiety in preoperative patients: a systematic review. Br J Nurs 23:387–393 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
6. Gan TJ, Habib AS, Miller TE et al (2014) Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. Curr Med Res Opin 30:149–160 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
7. Hounsborne J, Lee A, Greenhalgh J et al (2017) A systematic review of information format and timing before scheduled adult surgery for peri-operative anxiety. Anaesthesia 72:1265–1272 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
8. Wilson CJ, Mitchelson AJ, Tzeng TH et al (2016) Caring for the surgically anxious patient: a review of the interventions and a guide to optimizing surgical outcomes. Am J Surg 212:151–159 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
9. Ziehm S, Rosendahl J, Barth J et al (2017) Psychological interventions for acute pain after open heart surgery. Cochrane Database Syst Rev 7:CD009984 [PubMedGoogle Scholar](#)
10. Granziera E, Guglieri I, Del Bianco P et al (2013) A multidisciplinary approach to improve preoperative understanding and reduce anxiety: a randomised study. Eur J Anaesthesiol 30:734–742 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
11. Sjoling M, Nordahl G, Olofsson N et al (2003) The impact of preoperative information on state anxiety, postoperative pain and satisfaction with pain management. Patient Educ Couns 51:169–176 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
12. Wongkietkachorn A, Wongkietkachorn N, Rhunsiri P (2017) Preoperative needs-based education to reduce anxiety, increase satisfaction, and decrease time spent in day surgery: a

- randomized controlled trial. World J Surg. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4207-0>CrossRefGoogle Scholar
13. Forsmo HM, Pfeffer F, Rasdal A et al (2016) Compliance with enhanced recovery after surgery criteria and preoperative and postoperative counselling reduces length of hospital stay in colorectal surgery: results of a randomized controlled trial. Colorectal Dis 18:603–611CrossRefPubMedGoogle Scholar
 14. Powell R, Scott NW, Manyande A et al (2016) Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. Cochrane Database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008646.pub2>CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar
 15. Bekelis K, Calnan D, Simmons N et al (2017) Effect of an immersive preoperative virtual reality experience on patient reported outcomes: a randomized controlled trial. Ann Surg 265:1068–1073CrossRefPubMedGoogle Scholar
 16. Aasa A, Hovback M, Bertero CM (2013) The importance of preoperative information for patient participation in colorectal surgery care. J Clin Nurs 22:1604–1612CrossRefPubMedGoogle Scholar
 17. Cohen ME, Liu Y, Ko CY et al (2017) An examination of american college of surgeons NSQIP surgical risk calculator accuracy. J Am Coll Surg 224(787–795):e781Google Scholar
 18. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT et al (2012) Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. Nutrition 28:1022–1027CrossRefPubMedGoogle Scholar
 19. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al (2014) 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur J Anaesthesiol 31:517–573CrossRefPubMedGoogle Scholar
 20. Rockwood K, Song X, MacKnight C et al (2005) A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 173:489–495CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar
 21. Bluman LG, Mosca L, Newman N et al (1998) Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. Chest 113:883–889CrossRefPubMedGoogle Scholar
 22. Mills E, Eyawo O, Lockhart I et al (2011) Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Med 124(144–154):e148Google Scholar
 23. Thomsen T, Villebro N, Moller AM (2014) Interventions for preoperative smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002294.pub4>CrossRefPubMedGoogle Scholar
 24. Wong J, Lam DP, Abrishami A et al (2012) Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth 59:268–279CrossRefPubMedGoogle Scholar

25. Kork F, Neumann T, Spies C (2010) Perioperative management of patients with alcohol, tobacco and drug dependency. *Curr Opin Anaesthesiol* 23:384–390 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
26. Tonnesen H (2003) Alcohol abuse and postoperative morbidity. *Dan Med Bull* 50:139–160 [PubMedGoogle Scholar](#)
27. Shabanzadeh DM, Sorensen LT (2015) Alcohol consumption increases post-operative infection but not mortality: a systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)* 16:657–668 [CrossRefGoogle Scholar](#)
28. Oppedal K, Moller AM, Pedersen B et al (2012) Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008343.pub2> [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
29. Wilson RJ, Davies S, Yates D et al (2010) Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery. *Br J Anaesth* 105:297–303 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
30. Carli F, Zavorsky GS (2005) Optimizing functional exercise capacity in the elderly surgical population. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:23–32 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
31. Silver JK, Baima J (2013) Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 92:715–727 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
32. Carli F, Charlebois P, Stein B et al (2010) Randomized clinical trial of prehabilitation in colorectal surgery. *Br J Surg* 97:1187–1197 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
33. Gillis C, Li C, Lee L et al (2014) Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology* 121:937–947 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
34. Correia MI, Waitzberg DL (2003) The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 22:235–239 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
35. Norman K, Pichard C, Lochs H et al (2008) Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 27:5–15 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
36. Pacelli F, Bossola M, Rosa F et al (2008) Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery? *Clin Nutr* 27:398–407 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
37. Pressoir M, Desne S, Berchery D et al (2010) Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 102:966–971 [CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
38. Gustafsson UO, Ljungqvist O (2011) Perioperative nutritional management in digestive tract surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14:504–509 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
39. Gibbs J, Cull W, Henderson W et al (1999) Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 134:36–42 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

40. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T et al (2010) Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg* 252:325–329 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
41. Weimann A, Braga M, Carli F et al (2017) ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 36:623–650 [CrossRefGoogle Scholar](#)
42. Abe Vicente M, Barao K, Silva TD et al (2013) What are the most effective methods for assessment of nutritional status in outpatients with gastric and colorectal cancer? *Nutr Hosp* 28:585–591 [PubMedGoogle Scholar](#)
43. Boleo-Tome C, Monteiro-Grillo I, Camilo M et al (2012) Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *Br J Nutr* 108:343–348 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
44. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K et al (1987) Predicting nutrition-associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11:440–446 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
45. Faramarzi E, Mahdavi R, Mohammad-Zadeh M et al (2013) Validation of nutritional risk index method against patient-generated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. *Chin J Cancer Res* 25:544–548 [PubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
46. Hakonsen SJ, Pedersen PU, Bath-Hextall F et al (2015) Diagnostic test accuracy of nutritional tools used to identify undernutrition in patients with colorectal cancer: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep* 13:141–187 [PubMedGoogle Scholar](#)
47. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M et al (2007) Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 26:698–709 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
48. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD et al (2006) Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 30:1592–1604. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0657-x> [PubMedCrossRefGoogle Scholar](#)
49. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Martin-Montanez E et al (2014) Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World J Gastroenterol* 20:1972–1985 [CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
50. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M et al (2017) International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 72:233–247 [CrossRefGoogle Scholar](#)
51. 66. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR (2012) Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 256:235–244 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
52. Mazzeffi M, Tanaka K, Galvagno S (2017) Red blood cell transfusion and surgical site infection after colon resection surgery: a cohort study. *Anesth Analg* 125:1316–1321 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
53. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood M (2015) Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the

- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* 122:241–275 [CrossRefGoogle Scholar](#)
54. Froessler B, Palm P, Weber I et al (2016) The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 264:41–46 [CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
55. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS et al (2014) Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 118:85–113
56. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B et al (2000) Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 92:958–967
57. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M et al (1999) A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 91:693–700
58. Apfel CC, Philip BK, Cakmakaya OS et al (2012) Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology* 117:475–486
59. Singh BN, Dahiya D, Bagaria D et al (2015) Effects of preoperative carbohydrates drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 29:3267–3272
60. Collaborators DT, West Midlands Research C (2017) Dexamethasone versus standard treatment for postoperative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomised controlled trial (DREAMS Trial). *BMJ* 357:j1455
61. Grant MC, Betz M, Hulse M et al (2016) The effect of preoperative pregabalin on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 123:1100–1107
62. Grant MC, Lee H, Page AJ et al (2016) The effect of preoperative gabapentin on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 122:976–985
63. Apfel CC, Turan A, Souza K et al (2013) Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 154:677–689
64. Stoicea N, Gan TJ, Joseph N et al (2015) Alternative therapies for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Front Med (Lausanne)* 2:87
65. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N et al (2013) Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 119:303–316
66. Ip HY, Abrishami A, Peng PW et al (2009) Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 111:657–677
67. Mavros MN, Athanasiou S, Gkegkes ID et al (2011) Do psychological variables affect early surgical recovery? *PLoS ONE* 6:e20306
68. Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM et al (2017) Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr* 17:298
69. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P (2015) American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 63:2227–2246
70. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J et al (2015) Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub2>

71. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA et al (2006) The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 31:237–247
72. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS (2015) Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 114:10–31
73. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M (2014) Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001181.pub4>
74. Weber WP, Mujagic E, Zwahlen M et al (2017) Timing of surgical antimicrobial prophylaxis: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 17:605–614
75. Chen M, Song X, Chen LZ et al (2016) Comparing mechanical bowel preparation with both oral and systemic antibiotics versus mechanical bowel preparation and systemic antibiotics alone for the prevention of surgical site infection after elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dis Colon Rectum* 59:70–78
76. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM et al (2010) Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 362:18–26
77. Zhang D, Wang XC, Yang ZX et al (2017) Preoperative chlorhexidine versus povidone-iodine antisepsis for preventing surgical site infection: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 44:176–184
78. Sanders G, Mercer SJ, Saeb-Parsey K et al (2001) Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. *Br J Surg* 88:1363–1365
79. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN (2018) Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 24:519–536
80. Toneva GD, Deierhoi RJ, Morris M et al (2013) Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. *J Am Coll Surg* 216:756–762 (discussion 762-753)
81. Koullouros M, Khan N, Aly EH (2017) The role of oral antibiotics prophylaxis in prevention of surgical site infection in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 32:1–18
82. Sanders G, Arthur CH, Hosie KB et al (2007) Is patient outcome affected by the administration of intravenous fluid during bowel preparation for colonic surgery? *Ann R Coll Surg Engl* 89:487–489
83. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration. *Anesthesiology*, 2017, 126:376–393
84. Brady M, Kinn S, Ness V et al (2009) Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005285.pub2>
85. Brady M, Kinn S, Stuart P (2003) Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004423>

86. Gianotti L, Biffi R, Sandini M et al (2018) Preoperative oral carbohydrate load versus placebo in major elective abdominal surgery (PROCY): a randomized, placebo-controlled, multicenter, phase III trial. *Ann Surg* 267:623–630
87. Lee B, Soh S, Shim JK et al (2017) Evaluation of preoperative oral carbohydrate administration on insulin resistance in off-pump coronary artery bypass patients: a randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 34:740–747
88. Smith MD, McCall J, Plank L et al (2014) Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009161.pub2>
89. Maltby JR, Pytka S, Watson NC et al (2004) Drinking 300 mL of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. *Can J Anaesth* 51:111–115
90. Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A et al (2008) Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:946–951
91. Hellstrom PM, Samuelsson B, Al-Ani AN et al (2017) Normal gastric emptying time of a carbohydrate-rich drink in elderly patients with acute hip fracture: a pilot study. *BMC Anesthesiol* 17:23
92. Azagury DE, Ris F, Pichard C et al (2015) Does perioperative nutrition and oral carbohydrate load sustainably preserve muscle mass after bariatric surgery? A randomized control trial. *Surg Obes Relat Dis* 11:920–926
93. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S (2016) Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 124:69–79
94. Martin DS, Grocott MP (2015) Oxygen therapy and anaesthesia: too much of a good thing? *Anaesthesia* 70:522–527
95. Myles PS, Leslie K, Chan MT et al (2014) The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 384:1446–1454
96. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N (2014) Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003843.pub3>
97. Chan MT, Cheng BC, Lee TM et al (2013) BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 25:33–42
98. Demyttenaere S, Feldman LS, Fried GM (2007) Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc* 21:152–160
99. Bruintjes MH, van Helden EV, Braat AE et al (2017) Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 118:834–842
100. Sodha S, Nazarian S, Adshead JM et al (2016) Effect of pneumoperitoneum on renal function and physiology in patients undergoing robotic renal surgery. *Curr Urol* 9:1–4
101. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN et al (2015) Dose-dependent association between intermediate-acting neuromuscular-blocking agents and postoperative respiratory complications. *Anesthesiology* 122:1201–1213

- 102.Brull SJ, Prielipp RC (2017) Neuromuscular monitoring and the cost of antagonism: when will we learn? *Anaesthesia* 72:1557–1558
- 103.Thiele RH, Raghunathan K, Brudney CS et al (2016) American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on perioperative fluid management within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery. *Perioper Med (Lond)* 5:24
- 104.Gan TJ, Soppitt A, Maroof M et al (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97:820–826
- 105.Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK et al (2006) Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 93:1069–1076
- 106.Rollins KE, Lobo DN (2016) Intraoperative goal-directed fluid therapy in elective major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 263:465–476
- 107.Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y et al (2009) Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 111:1217–1226
- 108.Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T et al (2012) Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal directed haemodynamic management in noncardiac surgery. *J Int Med Res* 40:1227–1241
- 109.Billeter AT, Hohmann SF, Druen D et al (2014) Unintentional perioperative hypothermia is associated with severe complications and high mortality in elective operations. *Surgery* 156:1245–1252
- 110.Sessler DI (2016) Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* 387:2655–2664
- 111.Rajagopalan S, Mascha E, Na J et al (2008) The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 108:71–77
- 112.(2008) Hypothermia: prevention and management in adults having surgery. National Institute for Health and Care Excellence, London
- 113.(2017) Bair Hugger for measuring core temperature during perioperative care.
- 114.National Institute for Health and Care Excellence, London
- 115.Dean M, Ramsay R, Heriot A et al (2017) Warmed, humidified CO2 insufflation benefits intraoperative core temperature during laparoscopic surgery: a meta-analysis. *Asian J Endosc Surg* 10:128–136
- 116.Birch DW, Dang JT, Switzer NJ et al (2016) Heated insufflation with or without humidification for laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007821
- 117.Connelly L, Cramer E, DeMott Q et al (2017) The optimal time and method for surgical prewarming: a comprehensive review of the literature. *J Perianesth Nurs* 32:199–209
- 118.Roberson MC, Dieckmann LS, Rodriguez RE et al (2013) A review of the evidence for active preoperative warming of adults undergoing general anesthesia. *AANA J* 81:351–356
- 119.de Neree Tot Babberich MPM, van Groningen JT, Dekker E et al (2018) Laparoscopic conversion in colorectal cancer surgery; is there any improvement over time at a population level? *Surg Endosc* 32:3234–3246
- 120.Coleman MG, Hanna GB, Kennedy R et al (2011) The national training programme for laparoscopic colorectal surgery in England: a new training paradigm. *Colorectal Dis* 13:614–616

121. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al (2015) A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 372:1324–1332
122. Green BL, Marshall HC, Collinson F et al (2013) Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 100:75–82
123. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H et al (2005) Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365:1718–1726
124. Jeong SY, Park JW, Nam BH et al (2014) Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:767–774
125. Kang SB, Park JW, Jeong SY et al (2010) 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* 11:637–64
126. Lacy AM, Delgado S, Castells A et al (2008) The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 248:1–7
127. Weeks JC, Nelson H, Gelber S et al (2002) Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 287:321–328
128. Gietelink L, Wouters MW, Bemelman WA et al (2016) Reduced 30-day mortality after laparoscopic colorectal cancer surgery: a population based study from the Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA). *Ann Surg* 264:135–140
129. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R et al (2008) Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003432.pub2>
130. Schwenk W, Haase O, Neudecker J et al (2005) Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003145.pub2>
131. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N et al (2014) Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005200.pub3>
132. Lim DR, Bae SU, Hur H et al (2017) Long-term oncological outcomes of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision of mid-low rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Surg Endosc* 31:1728–1737
133. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ et al (2015) Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314:1346–1355
134. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW et al (2015) Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 314:1356–1363
135. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S et al (2015) Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: outcomes after 140 patients. *J Am Coll Surg* 221:415–423

136. Trastulli S, Farinella E, Ciocchi R et al (2012) Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: systematic review and meta-analysis of short-term outcome. *Colorectal Dis* 14:e134–e156
137. Atallah S, Martin-Perez B, Albert M et al (2014) Transanal minimally invasive surgery for total mesorectal excision (TAMIS-TME): results and experience with the first 20 patients undergoing curative-intent rectal cancer surgery at a single institution. *Tech Coloproctol* 18:473–480
138. Buchs NC, Nicholson GA, Ris F et al (2015) Transanal total mesorectal excision: a valid option for rectal cancer? *World J Gastroenterol* 21:11700–11708
139. Ma B, Gao P, Song Y et al (2016) Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *BMC Cancer* 16:380
140. Simillis C, Hompes R, Penna M et al (2016) A systematic review of transanal total mesorectal excision: is this the future of rectal cancer surgery? *Colorectal Dis* 18:19–36
141. Esteban F, Cerdan FJ, Garcia-Alonso M et al (2014) A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 16:134–140
142. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R et al (2014) Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol* 32:1804–1811
143. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW et al (2011) Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 254:868–875
144. Currie AC, Malietzis G, Jenkins JT et al (2016) Network meta-analysis of protocol-driven care and laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 103:1783–1794
145. Jesus EC, Karliczek A, Matos D et al (2004) Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*.
146. Bretagnol F, Slim K, Faucheron JL (2005) Anterior resection with low colorectal anastomosis. To drain or not? *Ann Chir* 130:336–339
147. Zhang HY, Zhao CL, Xie J et al (2016) To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 31:951–960
148. Denost Q, Rouanet P, Faucheron JL et al (2017) To drain or not to drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer: the GRECCAR 5 randomized trial. *Ann Surg* 265:474–480
149. Rao W, Zhang X, Zhang J et al (2011) The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 26:423–429
150. Nelson R, Edwards S, Tse B (2007) Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004929.pub3>
151. Jottard K, Hoff C, Maessen J et al (2009) Life and death of the nasogastric tube in elective colonic surgery in the Netherlands. *Clin Nutr* 28:26–28
152. Carmichael JC, Keller DS, Baldini G et al (2017) Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal

- Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 60:761–784
153. Li K, Zhou Z, Chen Z et al (2011) “Fast Track” nasogastric decompression of rectal cancer surgery. *Front Med* 5:306–309
154. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang CJ et al (2013) Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dig Surg* 30:225–232
155. Group EC (2015) The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg* 261:1153–1159
156. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC (2017) Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg* 152:292–298
157. Bell RF, Dahl JB, Moore RA et al (2006) Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004603.pub2>
158. Cheung CW, Qiu Q, Ying AC et al (2014) The effects of intra-operative dexmedetomidine on postoperative pain, side-effects and recovery in colorectal surgery. *Anaesthesia* 69:1214–1221
159. Eipe N, Penning J, Yazdi F et al (2015) Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. *Pain* 156:1284–1300
160. Ge DJ, Qi B, Tang G et al (2016) Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia and recovery in patients after abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized clinical trial. *Sci Rep* 6:21514
161. Kranke P, Jokinen J, Pace NL et al (2015) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>
162. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW et al (2001) Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 233:438–444
163. Iannuzzi JC, Aquina CT, Rickles AS et al (2016) Risk factors for postdischarge venothromboembolism after colorectal resection. *Dis Colon Rectum* 59:224–229
164. Hill J, Treasure T (2010) [Decreasing the venous thromboembolism risk Summary of the NICE guidelines]. *Praxis (Bern 1994)* 99:977–980
165. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G et al (2016) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD005258
166. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV et al (2014) Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001484.pub3>
167. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P (2009) Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004318.pub2>
168. van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH (2005) Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003074.pub2>

169. Sammour T, Chandra R, Moore JW (2016) Extended venous thromboembolism prophylaxis after colorectal cancer surgery: the current state of the evidence. *J Thromb Thrombolysis* 42:27–32
170. Pedersen AB, Sorensen HT, Mehnert F et al (2015) Effectiveness and safety of different duration of thromboprophylaxis in 16,865 hip replacement patients—a real-world, prospective observational study. *Thromb Res* 135:322–328
171. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T et al (2008) Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 247:721–729
172. Padhi S, Bullock I, Li L et al (2013) Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 347:f7073
173. Lobo DN (2009) Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw. *Ann Surg* 249:186–188
174. Shin CH, Long DR, McLean D et al (2018) Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes: a hospital registry study. *Ann Surg* 267:1084–1092
175. Thacker JK, Mountford WK, Ernst FR et al (2016) Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations. *Ann Surg* 263:502–510
176. Hansen PB, Jensen BL, Skott O (1998) Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 32:1066–1070
177. Lobo DN, Awad S (2014) Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent ‘pre-renal’ acute kidney injury?: con. *Kidney Int* 86:1096–1105
178. Reid F, Lobo DN, Williams RN et al (2003) (Ab)normal saline and physiological Hartmann’s solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 104:17–24
179. Wilcox CS (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 71:726–735
180. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA et al (1999) The effect of intravenous lactated Ringer’s solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 88:999–1003
181. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL et al (2012) Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 255:821–829
182. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C et al (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308:1566–1572
183. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN et al (2015) Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care* 19:334
184. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D et al (2013) Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 117:412–421
185. Myles PS, Andrews S, Nicholson J et al (2017) Contemporary approaches to perioperative IV fluid therapy. *World J Surg* 41:2457–2463. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4055-y>

186. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R (2014) Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 10:37–47
187. Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP et al (2013) Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003590.pub4>
188. Egal M, de Geus HR, van Bommel J et al (2016) Targeting oliguria reversal in perioperative restrictive fluid management does not influence the occurrence of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 33:425–435
189. Matot I, Paskaleva R, Eid L et al (2012) Effect of the volume of fluids administered on intraoperative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 147:228–234
190. Neal JM, Wilcox RT, Allen HW et al (2003) Near-total esophagectomy: the influence of standardized multimodal management and intraoperative fluid restriction. *Reg Anesth Pain Med* 28:328–334
191. Puckett JR, Pickering JW, Palmer SC et al (2017) Low versus standard urine output targets in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized noninferiority trial. *Ann Surg* 265:874–881
192. Ho KM, Sheridan DJ (2006) Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 333:420
193. Zaouter C, Kaneva P, Carli F (2009) Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 34:542–548
194. Klahr S, Miller SB (1998) Acute oliguria. *N Engl J Med* 338:671–675
195. Benoist S, Panis Y, Denet C et al (1999) Optimal duration of urinary drainage after rectal resection: a randomized controlled trial. *Surgery* 125:135–141
196. Zmora O, Madbouly K, Tulchinsky H et al (2010) Urinary bladder catheter drainage following pelvic surgery—is it necessary for that long? *Dis Colon Rectum* 53:321–326
197. Han CS, Kim S, Radadia KD et al (2017) Comparison of urinary tract infection rates associated with transurethral catheterization, suprapubic tube and clean intermittent catheterization in the postoperative setting: a network meta-analysis. *J Urol* 198:1353–1358
198. Schwenk ES, Grant AE, Torjman MC et al (2017) The efficacy of peripheral opioid antagonists in opioid-induced constipation and postoperative ileus: a systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med* 42:767–777
199. Yu CS, Chun HK, Stambler N et al (2011) Safety and efficacy of methylnaltrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. *Dis Colon Rectum* 54:570–578
200. Short V, Herbert G, Perry R et al (2015) Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006506.pub3>
201. Matros E, Rocha F, Zinner M et al (2006) Does gum chewing ameliorate postoperative ileus? Results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Surg* 202:773–778



UNIUNEA EUROPEANĂ



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

202. Zingg U, Miskovic D, Pasternak I et al (2008) Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 23:1175–1183
203. Muller SA, Rahbari NN, Schneider F et al (2012) Randomized clinical trial on the effect of coffee on postoperative ileus following elective colectomy. *Br J Surg* 99:1530–1538
204. Dulskas A, Klimovskij M, Vitkauskienė M et al (2015) Effect of coffee on the length of postoperative ileus after elective laparoscopic left-sided colectomy: a randomized, prospective single-center study. *Dis Colon Rectum* 58:1064–1069
205. Thorell A, Efendic S, Gutniak M et al (1994) Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg* 81:59–63
206. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
207. Soop M, Nygren J, Thorell A et al (2004) Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin Nutr* 23:733–741
208. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH et al (2012) Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 255:216–221
209. Gustafsson UO, Thorell A, Soop M et al (2009) Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. *Br J Surg* 96:1358–1364
210. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB et al (2015) Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg* 261:97–103
211. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S (2006) Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004080.pub2>
212. Lau C, Phillips E, Bresee C et al (2014) Early use of low residue diet is superior to clear liquid diet after elective colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 260:641–647 (discussion 647–649)
213. Smedley F, Bowling T, James M et al (2004) Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 91:983–990
214. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O et al (2012) A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 255:1060–1068
215. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM et al (2016) Perioperative standard oral nutrition supplements versus immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an Enhanced Recovery (ERAS) protocol: a multicenter randomized clinical trial (SONVI Study). *Medicine (Baltimore)* 95:e3704
216. (1958) BED REST, thrombosis, and embolism. *Lancet* 1:465–466
217. Harper CM, Lyles YM (1988) Physiology and complications of bed rest. *J Am Geriatr Soc* 36:1047–1054
218. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M et al (2016) Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* 388:1377–1388
219. NRS 2002 - <https://www.mdcalc.com/nutrition-risk-screening-2002-nrs-2002>





POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

- 220.SGA, Scorul de evaluare globală subiectiv
https://nutritioncareincanada.ca/sites/default/uploads/files/SGA%20Tool%20EN%20BKWT_2017.pdf
- 221.PG-SGA, Scorul de evaluare globală subiectivă generată de pacient) <http://pt-global.org/wp-content/uploads/2016/07/PG-SGA-version-3.22.15-std-logo.pdf>
- 222.Scorul MUST, Instrument de evaluare universală a malnutriției
<https://www.bapen.org.uk/screening-and-must/must-calculator>
- 223.Ebell MH. Predicting postoperative nausea and vomiting. Am Fam Physician. 2007 May 15;75(10):1537-8. PMID: 17555146. <https://www.aafp.org/afp/2007/0515/p1537.html>



9. Standarde în evaluarea histopatologică a cancerului colo-rectal

Context

Informații obținute din examinarea atentă a pieselor rezultate din examinarea rezecțiilor de cancer colorectal informează asupra prognosticului pentru pacient și tratamentul ulterior.

Toate rezecțiile de cancer colorectal, inclusiv speciemenle rezultate din exciziile locale trebuie raportate în conformitate cu cel mai recent ghid internațional de patologie oncologică.

Recomandare gradul C

Informații clinice necesare pe buletinul de însoțire al specimenului

- Natura rezecției și tipul tumorii
- Diagrama constatarilor chirurgicale și procedura efectuată
- Dacă tumora a fost identificată ca parte a unui program de screening tumoral
- Tipul histologic al tumorii pe biopsia diagnostică
- Dacă există istoric de boală inflamatorie intestinală sau de cancer colorectal sau orice alte neoplazii asociate sindromului Lynch
- Stadiul tumoral clinic/radiologic preoperatoriu
- Dacă a existat tratament preoperator
- Tipul intervenției chirurgicale (deschisă, laparoscopică, robotică)
- Tipul exciziei chirurgicale
- Dacă pacientul primește tratament în cadrul unui studiu clinic

Informațiile clinice relevante trebuie incluse în formularul de solicitare a modelului.

Grad de recomandare C

Pregătirea pieselor chirurgicale înainte de disecție

Ideal, piesele ar trebui trimise proaspete și nesectionate, cât mai repede posibil după rezecția chirurgicală. Dacă nu sunt trimise în stare proaspătă la laborator, piesa chirurgicală trebuie păstrată într-un volum mare de formalină.

Piesa chirurgicală nu ar trebui sectionată în blocul operator deoarece compromite evaluarea marginii circumferențiale de excizie și implicarea seroasei.

Recomandare gradul C

Manipularea pieselor

Marginea de rezecție circumferențială (ne-peritonealizată) din apropierea tumorii se **marchează cu tuș** pentru a putea identifica mai târziu invazia marginii. Asta nu se limitează doar la cancerul rectal, ci ar trebui să includă și cancerul de colon cu margini de rezecție circumferențiale (ne-peritonealizate), cum sunt cecul și tumorile de colon ascendent. Intestinul se sectionează pe fața anterioară deasupra și dedesubtul tumorii înainte de fixarea ulterioară. Pentru tumori mici și polipoide este acceptat ca sectionarea să se facă și la nivelul tumorii, cât timp

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601

aceasta nu compromite evaluarea ulterioara.

Dupa fixare, se noteaza caracteristicile macroscopice, iar tumora se sectioneaza transversal la distanta de 3-4 mm pentru a avea sectiuni ce includ tumora, limfonodulii adiacenti, seroasa si marginea de rezectie circumferentiala. Se recomanda a se face fotografii ale sectiunilor pentru a pastra inregistrari permanente.

Documentul Colegiului Regal de Patologie recomanda un numar minim de blocuri pentru a putea evalua satisfactor caracteristicile patologice microscopice. Tumorile rectale tratate preoperator care macroscopic nu prezinta tumora reziduala pot necesita sectiuni suplimentare.

Toți limfonodulii identificați trebuie examinați histologic. Numărul standard de limfonoduli necesari este de minim 12 pe piesă.

Recomandare gradul B

Informații de bază macroscopice

- Natura piesei si tipul de interventie chirurgicala
- Locul tumorii
- Diametrul maxim al tumorii
- Distanța fata de cea mai apropiata margine longitudinala
- Perforarea tumorală
- Relatia tumorii cu reflectia peritoneala (doar la tumorile rectale)
- Gradul planului de excizie chirurgicala
- Distanța tumorii fata de linia dentata (doar pentru piesele de excizie abdomino-perineala)

Cancerul rectal de obicei nu se raspandeste distal sub marginea palpabila a tumorii. Este necesara examinarea histologica a marginilor longitudinale doar daca tumora se extinde macroscopic la mai puțin de 30 mm de una dintre aceste margini. Exceptia de la aceasta regula este un diagnostic biptic de tumora slab diferentiata, care se poate extinde distal.

Perforarea tumorală este definita macroscopic ca un defect vizibil prin tumora si este clasificata ca pT4b in stadializarea TNM. Perforarea prin tumora pana la marginea de rezectie chirurgicala cirumferentiala este de asemenea stadializata ca pT4b si nu ca pT3.

Distanța tumorii de la linia dentată la piesele de excizie abdomino-perineală (APE) ar trebui să fie documentata pentru audit.

Recomandare gradul C

Calitatea TME în rezeccțiile de cancer rectal ar trebui să fie documentate fotografic.

Recomandare gradul B

Informații de bază microscopice

- Tipul microscopic tumoral
- Gradul de diferentiere histologica

- Invazia locala maxima (**stadiul pT**) si distanta maxima de invazie extramurala
- Gradul de regresie tumorala in urma tratamentului preoperator (neoadjuvant)
- Marginile de rezectie (longitudinale si circumferentiale)
- Statusul limfonodulilor (numarul limfonodulilor prezenti, numarul limfonodulilor afectati)
- Invazia venoasă
- Metastaze la distanta confirmate histologic
- Alte patologii (polipi, boala inflamatorie intestinala si sindroame cu polipoze)

Gradul de diferentiere tumorala se bazeaza pe arhitectura sa, in mod specific pe formarea de glande sau tubuli si se bazeaza pe pattern-ul predominant. Evaluarea morfologica ca grad de diferentiere se aplica doar la adenocarcinomul NST (“no special type”). Adenocarcinoamele slab diferentiate sunt separate de cele bine/moderat diferentiate. Tumorile slab diferentiate ce au deficianta de “mismatch repair”, astfel avand un prognostic mai bun, nu se gradeaza.

Adancimea invaziei tumorale mai departe de stratul extern al musculareii proprii e un factor de prognostic important, mai ales in cancerile rectale. Aceasta distanta, masurata in milimetri, se va raporta atunci cand este cazul.

Gradul maxim de invazie locală în/prin perete se bazează pe criteriile pentru stadializarea pT a sistemului TNM5 cu substadiul pT4a reprezentand invazia organelor adiacente, iar pT4b reprezentand afectarea seroasei. Deși substadiile pT4 au fost inversate în TNM7, ghidurile RCPATH continuă să folosească terminologia TNM5 pentru a păstra consecvența.

Un sistem compus din 4 nivele este recomandat pentru a evalua raspunsul la terapia preoperatorie:

- Fara celule tumorale viabile
- Celule individuale sau grupuri mici de celule maligne
- Cancer rezidual si zone de inlocuire de catre fibroza
- Regresie minima sau deloc

In urma terapiei preoperatorii, singurul criteriu de evaluare a stadiului este prezenta celulelor tumorale. Fibroza, inflamatiile, necroza sau mucina aceluara trebuie ignorate. Cazurile cu raspuns patologic complet sunt notate ca **ypT0 ypN0**, iar stadializarea Dukes nu se aplica in aceste conditii.

Invazia marginii de rezectie chirurgicale circumferentiale, definita ca fiind ≤ 1 mm, este un factor predictiv al recurentei locale si al supravietuirii scazute in cancerile rectale. Aceasta ar trebui raportata si in tumorile colonice, mai ales la nivelul cecului si colonului ascendent. Invazia aceasta nu este restrictionata la continuitate directa cu tumora principala, ci include si tumora in vene, limfatice, limfonoduli sau depozite discontinue.

Depozite tumorale extramurale ce nu au structura de limfonoduli si nu sunt localizate in vase sanguine sunt considerate ca depozite tumorale limfonodale ce au inlocuit complet limfonodulul original daca masoara ≥ 3 mm in diametru, conform clasificării TNM5. Depozitele tumorale mai mici sunt considerate ca extensie discontinua a tumorii principale si stadializate conform sistemului pT. pN1 corespunde invaziei a 1-3 limfonoduli si pN2 in cazul invaziei a mai mult de 4 limfonoduli. TNM6 și TNM7 au recomandat schimbari majore la definitiile invaziei limfonodale, mai ales in relatie cu interpretarea depozitelor tumorale discontinue mezenterice care nu au structura limfonodala sau vasculara. Aceste modificari nu sunt bazate pe dovezi si sunt greu reproductibile si pot destabiliza informatiile istorice de stadializare si studiile longitudinale. Astfel,

RCPATH continua sa recomande TNM5 pentru raportarea cancerului colorectal.

Exista acum suficiente dovezi pentru a arata ca biologia si rezultatul depozitelor tumorale nu este acelasi cu cel al invaziei limfonodale sau a invaziei venoase extramurale. Astfel, în TNM8, depozitele tumorale sunt clasificate ca pN1c.

Este bine stabilit ca invazia venoasa extramurala este un factor de prognostic independent. Dovezile cu privire la importanta invaziei venoase intramurale (intramuscular sau submucos) sunt contradictorii.

Astfel ca orice nivele de invazie venoasa sunt incluse in bazele de date. Frecventa invaziei venoase, intramurala si extramurala, ar trebui sa fie de cel putin 30%.

TNM5 este utilizat pentru raportarea cancerului colorectal. Dacă se utilizează TNM7, ar trebui să fie în plus față de TNM5 și să fie clar documentate în raport.

Recomandare gradul C

Marja de rezecție circumferențială (CRM) ar trebui să fie înregistrate de rutină, deoarece utilizarea CRM este asociat cu un prognostic slab (≤ 1 mm).

Recomandare gradul B

Rata de detectare a invaziei venoase ar trebui să fie în mod regulat analizate.

Gradul de recomandare C

Investigații imunohistochimice și moleculare

Deficiența “mismatch repair” (MMR) (sau instabilitate microsatelita crescută, MSI-H) tumorală apare în aproximativ 14% din toate cancerurile colorectale. Majoritatea se datorează mutațiilor sporadice, dar 2-3% din cazuri se datorează unei mutații genetice MMR de linie germlinală, indicând pacienții cu sindrom Lynch. Sunt dovezi care sugerează că tumorile deficiente MMR au un prognostic mai bun decât tumorile MMR-abundente, mai ales în cazurile clasificate Dukes B, iar statusul MMR poate avea o semnificație prognostică cu privire la beneficiul chemoterapiei adjuvante.

Statusul MMR poate fi evaluat prin imunohistochimie și este considerat un criteriu de bază în circumstanțele următoare:

- Diagnosticul cancerului colorectal la pacienții cu vârstă mai mică de 50 de ani
- Când evaluarea prognosticului este importantă
- Tumori slab diferențiate sau mucinoase
- Prezența altor caracteristici morfologice sugerând o posibilă deficiență MMR
- La cererea oncologului sau a geneticianului

Ghidul NICE DG27 cu privire la strategiile de testare moleculară pentru sindrom Lynch a pacienților cu cancer colorectal recomandă testarea tuturor pacienților cu acest diagnostic.

Statusul mutațiilor în exonii 2, 3 și 4 a genelor KRAS și NRAS oferă informații cu privire la terapia anti-factor de creștere epidermală și la prognostic. Mutatia BRAF V600E reprezintă un

prognostic prost și o tinta potentiala pentru tratament dublu anti-BRAF și anti-EGFR.

Testarea stării de reparație a nepotrivilor genice (MMR) este recomandată la toți pacienții cu cancer colorectal.

Recomandare gradul C

Stadializarea patologică

Tumorile sunt clasificate ca R0 dacă sunt complet excizate la marginile de rezecție longitudinale și circumferențiale și R1 dacă există invazie microscopică. R2 (invazie macroscopică la nivelul marginilor) ar trebui corelată cu informațiile intra-operatorii la întâlnirea de echipă multidisciplinară. Statusul R2 se referă nu doar la rezecția tumorii primare, ci și în cazul metastazelor.

În cadrul **stadializării TNM** -prezentată în tabelul 1- [6], **prefixul “p”** desemnează stadializarea patologică. Dacă s-a aplicat chimioterapie sau/si radioterapie preoperatorie se va folosi prefixul “yp”. Stadializarea M patologică poate fi folosită doar în cazurile în care piesele cu metastază au fost trimise pentru examinare patologică. Limfonodulii invadati situați la distanță de tumora principală sau de artera sa principală sunt considerate ca **pM1**.

Se recomandă folosirea Clasificării Dukes modificată, după cum urmează:

- **Dukes A:** tumora limitată la peretele intestinal, limfonoduli neafecți
- **Dukes B:** tumora invazivă mai departe de musculara proprie, limfonoduli neafecți
- **Dukes C1:** limfonoduli afectați, cu excepția celui mai înalt
- **Dukes C2:** limfonodulul cel mai înalt afectat

Turnbull a adăugat și stadiul **Dukes D**, care reprezintă prezenta bolii metastatice la distanță.

Raportarea pieselor de excizie locală

Excizia locală a cancerului colorectal este făcută ori ca o procedură curativă pentru cancer colorectal incipient (T1), ori ca o procedură paliativă la pacienți debilitați. Principiile raportării patologice sunt aceleași ca pentru rezecțiile majore. Cu toate acestea, la exciziile locale a cancerelor incipiente cu intenție curativă, sunt anumite caracteristici care au nevoie de o atenție deosebită deoarece acestea se vor folosi pentru a determina necesitatea unei intervenții radicale. Aceasta cuprinde evaluarea marginilor de excizie și a parametrilor care prezic prezenta invaziei limfonodale sau a bolii metastatice.

Cele mai bune informații patologice pot fi oferite atunci când piesele sunt excizate intacte și întregi. Leziunile polipoide cu pedicul subțire pot fi fixate intacte, pe când leziunile semi-pediculate sau sesile trebuie fixate cu pioni pe o bucată de plută, cu mucoasa înspre exterior. Pentru intervențiile paliative se acceptă îndepărtarea tumorală în bucăți.

Informațiile de bază necesare pentru raportarea pieselor de excizie locală sunt:

- Tipul piesei
- Locul tumorii
- Dimensiunile piesei

- Tipul tumoral histologic
- Gradul de diferentiere histologica
- Invazia maxima locala
- Invazia limfatica
- Invazia venoasa
- Prezenta unui adenom subiacent
- Invazia marginilor de rezectie (periferice si prosunde)
- Distanta minima libera de cancer fata de marginea profunda
- Stadiul pT

Sistemul Kikuchi pentru tumori sesile si sistemul Haggitt pentru tumori polipoide ofera informatii prognostice, in mod special cu privire la riscul de invazie limfonodala. Totusi, niciunul dintre aceste sisteme nu poate fi aplicat cu usurinta in practica de rutina, mai ales daca exista fragmentare sau orientare suboptima. Sistemul Kikuchi are nevoie de prezenta muscularei propria pentru a putea diviza submucoasa in treimi. A fost propus ca invazia dincolo de musculara mucoasei si latimea invaziei tumorale sa ofere dovezi mai obiective cu privire la metastaza limfonodala potentiala. Nu poate fi facuta o recomandare ferma pentru vreo metoda de evaluare a invaziei locale.

Invazia limfatica submucoasa si, intr-o mai mica masura, invazia venoasa in cancerul colorectal pT1, sunt predictorii puternici pentru invazia limfonodala. Invazia limfatica si venoasa ar trebui sa fie evaluata separat si raportata ca pozitiva doar daca caracteristicile sunt considerate definitive.

Trebuie raportata invazia marginii profunde de rezectie si a marginii de rezectie mucozale. Pana ajungem sa avem mai multe dovezi, distante de invazie mai mici de 1 mm fata de marginea profunda de rezectie, sunt considerate pozitive. Acestea ar trebui sa duca la tratamente ulterioare, ca examinarea endoscopica sau posibila re-excizie a locului de polipectomie.

Evaluarea cancerului pT1 poate fi dificilă și se recomandă ca toate tipurile de cancer pT1 să fie raportat de doi patologi consultanți.

Recomandare gradul C

Tabelul 1. Stadializare TMN

	T	N	M
Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1, T2	N0	M0
Stadiul IIA	T3	N0	M0
Stadiul IIB	T4a	N0	M0
Stadiul IIC	T4b	N0	M0
Stadiul IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stadiul IIIB	T3-T4	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0

Stadiul IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stadiul IVA	Orice T	Orice N	M1a
Stadiul IVB	Orice T	Orice N	M1b
Stadiul IVC	Orice T	Orice N	M1c

T	Tumora primară T
Tx	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
Tis	Carcinom in situ: carcinom intramucos (implicarea laminei propriie fără extensie prin musculara mucoasei)
T1	Carcinom in situ: carcinom intramucos (implicarea laminei propriie fără extensie prin musculara mucoasei)
T2	Invadează musculara proprie
T3	Invadează prin musculara proprie țesutul peri-colorectal
T4a	Invadează direct peritoneul visceral (inclusiv prin perforarea intestinală tumorală și/sau invazia prin contiguitate la suprafața peritoneului visceral)
T4b V,L,PN	Invadează direct sau aderă la alte structuri sau organe situate dincolo de seroasă sau musculara proprie în cazul localizărilor retro- sau subperitoneale - tumora de peretele posterior al colonului descendent invadează rinichiul stâng sau peretele abdominal stâng; iar în cancerul rectal mediu sau distal poate invada prostata, veziculile seminale, colul uterin sau vaginul). Sufixe V , L pot fi utilizate pentru a identifica prezența sau absența de invazie vasculară sau invazie limfatică, iar PN trebuie utilizat pentru invazia perineurală

N	Ganglioni limfatici regionali
NX	Ganglionii limfatici regionali ce nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze regionale ale ganglionilor limfatici
N1	1-3 ganglioni limfatici regionali pozitivi sau orice număr de depozite tumorale prezente chiar dacă toți ganglionii limfatici identificabili sunt negativi
N1a	1 ganglion limfatic regional pozitiv
N1b	2-3 ganglioni limfatici regionali pozitivi
N1c	Nu există ganglioni limfatici regionali pozitivi, dar există tumori depozitate în subseroasă, mezenter sau țesut nonperitoneal, pericolic sau perirectal / mezorectal
N2	4 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali sunt pozitivi
N2a	4-6 ganglioni limfatici regionali pozitivi
N2b	7 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali sunt pozitivi

M	Metastază la distanță
M0	Fără metastaze la distanță prin imagistică etc .; fără dovezi de tumoră în structuri sau organe îndepărtate. (Această categorie nu este atribuită de patologi)
M1	Metastaze în una sau mai multe structuri sau organe îndepărtate sau identificarea metastazelor peritoneale
M1a	Metastaze către o structură sau un organ fără metastaze peritoneale identificate



Instrumente Structurale
2014-2020

M1b	Metastaze la două sau mai multe structuri sau organe fără metastaze peritoneale identificate
M1c	Metastaze la suprafața peritoneală fiind identificată singură sau cu alte metastaze locale sau ale organelor îndepărtate

*Conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Colon Cancer 8th ed., 2017 AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) publicată de Springer International Publishing.

BIBLIOGRAFIE

1. Bosch SL, Nagtegaal ID. The Importance of the Pathologist's Role in Assessment of the Quality of the Mesorectum. Curr Colorectal Cancer Rep 2012; 8: 90–8.
2. Loughrey M, Quirke P, Shepherd N. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for colorectal cancer histopathology reports. 2014.
3. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol 2016; 35:JCO2016689091.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer.
5. The Royal College of Pathologists, Bowel Cancer UK. 2016 Data Briefing: Reflex testing for Lynch syndrome in people diagnosed with bowel cancer under the age of 50. 2016.
6. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer – Version 2.2021 – January 21 -2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf



10. Evoluție la distanță, urmărirea calității vieții și a ratei de supraviețuire

1. Monitorizarea activă a posibilelor recurente potențial tratabile
2. Determinarea tumorilor colorectale metacrone
3. Furnizarea de sprijin psihologic
4. Realizarea unui registru unic al pacienților cu cancer colorectal,
5. Adaptarea stilului de viață
6. Îmbunătățirea calității vieții

10.1. Monitorizarea activă a posibilelor recurente potențial tratabile, aduce beneficii de supraviețuire după rezecțiile curative la majoritatea pacienților evidențiate în metaanalize de studii controlate cu un raport de șanse de 0,73 în cazul urmăririi intensive față de 0,74, prin urmărirea „mai puțin intensivă” [1,2]. A existat de asemenea, o reducere a perioadei de timp până la depistarea recurenței și posibilitatea aplicării procedurilor chirurgicale curative, în medie 10 luni, fapt care nu a conferit însă niciun avantaj de supraviețuire față de protocoalele de monitorizare „mai puțin intensive” [3].

Dovezile sugerează că determinarea antigenul carcinoembrionar seric (CEA) - la fiecare 3 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 luni timp de 3 ani și CT-ul de torace, abdomen și pelvis la fiecare 6 luni timp de 2 ani, apoi anual timp de 3 ani; sunt cele două investigații care au un potențial semnificativ de a detecta recurența metastatică tratabilă la pacienții cu cancer colorectal [4].

Recomandare gradul A

10.2. Determinarea tumorilor colorectale metacrone

Explorarea completă preoperatorie, prin colonoscopie optică sau virtuală, a colonului este recomandată înainte de rezecția curativă pentru a detecta existența eventualelor cancere sincrone și a adenoamelor. Pacienții care au suferit o rezecție colică de urgență, trebuie explorați postoperator în decurs de 6 luni de la intervenție. Supravegherea colonoscopică ulterioară trebuie efectuată în conformitate cu ghidurile Societății Britanice de Gastroenterologie [5].

Liniile directoare NICE din 2011 recomandă începerea urmăririi la 4-6 săptămâni după o intervenție chirurgicală potențial curativă [6]. Urmărirea ar trebui să conste în: minim 2 CT torace, abdomen și pelvis ale pieptului, în primii 3 ani și determinarea CEA seric (cel puțin o dată la 6 luni în primii 3 ani). Colonoscopia în dinamică este recomandată la 1 an după tratamentul inițial și apoi în funcție de determinările și orientările locale. Reinvestigația trebuie instituită ori de câte ori există suspiciuni clinice, radiologice sau biochimice de boală recurentă. Monitorizarea poate să înceteze atunci când pacientul și medicii sunt de acord că beneficiile probabile sunt depășite de riscurile investigației sau pacientul nu poate tolera un tratament suplimentar.

În primii 3 ani de rezecție se recomandă minimum două CT-uri de torace, abdomen și pelvis.

Recomandare gradul B

CEA seric la fiecare 6 luni în primii 3 ani, ar putea fi utilizat în plus față de CT.

Recomandare gradul C

Un colon curat postoperator trebuie confirmat prin colonoscopie optică sau virtuală la 1 an și ulterior la intervale de 5 ani.

Recomandare gradul C

Urmărirea ar trebui să înceteze la pacienții vârstnici sau în afara resurselor chirurgicale, de comun acord între medic și pacient.

Recomandare gradul C

10.3. Furnizarea de sprijin psihologic în special persoanelor aflate în izolare socială-necăsătoriti (Nilsen și colab., 2008) sau la cei cu comorbidități. Astfel, mortalitatea specifică cancerului este crescută la pacienții cu diabet zaharat și cancer de colon [7].

Toți pacienții cu cancer colorectal ar trebui să aibă acces la un suport psihologic adecvat pe toată perioada de monitorizare .

Recomandare gradul C

10.4. Realizare unui registru unic al pacienților cu cancer colorectal, ar putea permite echipelor multidisciplinare centralizarea datelor și a informațiilor introduse corect și în timp util, pentru a-și îmbunătăți practica medicală.

Recomandare gradul C

10.5. Adaptarea stilului de viață la o activitate fizică activă și o dietă, care pot influența recidiva și mortalitatea în cancerul colorectal. Studiile au demonstrat reducerea riscului cancerului colorectal, la pacienții cu activitate fizică moderată, dar regulată [7,8,9,10]. O meta-analiză a raportat că persoanele cu niveluri ridicate de activitate fizică înainte de diagnosticarea cancerului colorectal au fost asociate cu o mortalitate specifică cancerului cu 25% mai mică, comparativ cu persoanele cu niveluri scăzute ale activității fizice. În plus, supraviețuitorii ce desfășoară activitate fizică, în timpul și după tratamentul cancerului colorectal, prezintă o scădere a riscului de recurență [11,12,13] și mortalitate [11,13].

Dieta are și ea un impact recunoscut asupra recurenței și mortalității cancerului colorectal. Meyerhardt și colaboratorii [12], au raportat că pacienții cu model alimentar occidental au prezentat un risc crescut de peste 2 ori de recurență și mortalitate a cancerului colorectal față de cei cu model asiatic. McCullough și colaboratorii [14], au sugerat că consumul ridicat continuu de carne roșie și procesată înainte și după, diagnosticul de cancer colorectal a fost asociată cu un risc

crescut de 79% de mortalitate specifică cancerului. Aportul ridicat de carbohidrați, inclusiv băuturile îndulcite cu zahăr, este asociat cu un risc crescut de recurență și mortalitate a bolii [15,16].

Pacienții ar trebui încurajați să-si limiteze consumul de carne roșie, carne procesată și carbohidrați rafinați și să respecte o dietă săracă în carbohidrați.

Recomandare gradul C

Nu există un consens în ceea ce privește nivelul optim de activitate fizică necesar pentru realizarea acestor beneficii, dar sfaturile privind activitatea fizică, gestionarea greutății și dieta ar trebui să fie disponibile pentru supraviețuitorii cancerului în timpul și după tratament.

Recomandare gradul C

10.6. Îmbunătățirea calitatii vietii trebuie sa fie un deziderat atât al medicului cât și al pacientului cu cancer colo-rectal. Călătoria pentru supraviețuitorii cancerului colo-rectal, începe la momentul diagnosticului și continuă dincolo de finalizarea tratamentului. Pacientii pot dezvolta în evoluție o recurență, un al doilea cancer, metastaze sau pot suferi efectele fizice, emoționale și psihologice. Furnizarea de îngrijiri pentru supraviețuitori ar trebui să includă supravegherea cancerului, intervenția pentru consecințele tratamentului și promovarea unei vieți sănătoase și active cu sfaturi și acces la schemele unui management sănătos al greutății.

Este de dorit un plan de urmărire personalizat, din momentul diagnosticării și până după finalizarea tratamentului, adaptat nevoile individuale și stratificat în funcție de riscul oncologic, realizat de către o echipă multidisciplinară, care trebuie comunicat atât pacienților cât și asistenței medicale primare.

Recomandare gradul C

BIBLIOGRAFIE

1. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007; 11: CD002200.
2. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1783– 99.
3. Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, Fiorentino F, Williams NR, Younes RN, Takkenberg JJ, Treasure T. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. Br J Surg 2016; 103: 1259– 68.
4. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, George S, Mant D. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA 2014; 311: 263– 70.



5. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666– 89.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer: diagnosis and management. Clinical guideline (CG131) 2011 <https://www.nice.org.uk/guidance/CG131> (accessed 19 May 2017).
7. Isomura K, Kono S, Moore MA, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N. Physical activity and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* 2006; 97: 1099– 104.
8. Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 939– 53.
9. Larsson SC, Rutegard J, Bergkvist L, Wolk A. Physical activity, obesity, and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2590– 7.
10. Nilsen TI, Romundstad PR, Petersen H, Gunnell D, Vatten LJ. Recreational physical activity and cancer risk in subsites of the colon (the Nord-Trondelag Health Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 183– 8.
11. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Thomas J, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Schilsky RL, Fuchs CS. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3535– 41.
12. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Thomas J, Fuchs CS. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007; 298: 754– 64.
13. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014; 25: 1293– 311.
14. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, Jacobs EJ, Campbell PT. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2773– 82.
15. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye C, Saltz LB, Mayer RJ, Mowat RB, Whittom R, Hantel A, Benson A, Wigler DS, Venook A, Fuchs CS. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1702– 11.
16. Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye X, Saltz LB, Mayer RJ, Mowat RB, Whittom R, Hantel A, Benson A, Atienza D, Messino M, Kindler H, Venook A, Ogino S, Wu K, Willett





Instrumente Structurale
2014-2020

- WC, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). PLoS ONE 2014; 9: e99816.
17. Al Chalabi H, O'Riordan JM, Richardson A, Flannery D, O'Connor K, Stuart C, Larkin J, McCormick P, Mehigan B. Six-year experience of a nurse-led colorectal cancer follow-up clinic. Surg Res Pract 2014; 2014: 368060.
18. Department of Health. Start active, stay active: a report on physical activity from the four home countries' Chief Medical Officers. 2011
<https://www.gov.uk/government/publications/start-active-stay-active-a-report-on-physical-activity-from-the-four-home-countries-chief-medical-officers> (accessed 19 May 2017).
19. Department of Health. Living with and beyond cancer: Taking action to improve outcomes 2013
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/181054/9333-TSO-2900664-NCSI_Report_FINAL.pdf. (accessed 19 May 2017).
20. McFarlane K, Dixon L, Wakeman CJ, Robertson GM, Eglinton TW, Frizelle FA. The process and outcomes of a nurse-led colorectal cancer follow-up clinic. Colorectal Dis 2012; 14: e245– 9.



11. Impactul COVID 19 asupra managementului cancerului colo-rectal

Pandemia COVID-19 a avut un impact semnificativ asupra asistenței medicale la nivel mondial în ceea ce privește patologia colo-rectală și în special cancerul colo-rectal.²

La nivel local, spitalele au fost nevoite să facă o serie de modificări ale forței de muncă precum și modificări ale furnizării de servicii, pentru a combate criza și a menține standardele de îngrijire pentru pacienții colo-rectali. Consultațiile au fost minimizate în paralel cu investigațiile paraclinice (inclusiv tomografiile sau endoscopii digestive), iar procedurile chirurgicale pentru patologiile benigne au fost amânate.³

Cu toate acestea, furnizarea serviciilor medicale din cadrul acestei patologii nu poate fi menținut la nivelul recomandărilor din cadrul ghidurilor de management colo-rectal, și poate duce la rezultate mult mai slabe, atât din cauza limitării resurselor, cât și a riscurilor potențiale pentru pacienți și personal în timpul pandemiei. Există o lipsă de paturi utilizate anterior pentru tratarea acestor pacienți, care la momentul actual sunt utilizate pentru pacienții COVID-19. Există riscul de a expune pacienții cu cancer colorectal (dintre care majoritatea sunt vârstnici și au comorbidități semnificative) la acest virus în timpul tratamentului în cadrul spitalului. Pacienții care necesită tratament cu neo adjuvant sau adjuvant prezintă un risc deosebit. În cele din urmă, trebuie luată în considerare și siguranța personalului, în special în ceea ce privește procedurile generatoare de aerosoli, ar fi endoscopia și chirurgia laparoscopică.⁴

Până în prezent nu au existat orientări specifice cu privire la modul de a modifica cel mai bine furnizarea de servicii pentru cancerul colorectal (CRC) în timpul pandemiei. În absența unui consens național, stabilirea unui plan în managementul acestor pacienți revine conducerii spitalelor și echipelor multidisciplinare să ia decizii foarte dificile cu privire la îngrijirea individuală a pacienților. Întârziere în diagnosticarea cancerului colo-rectal sau chiar și altei forme de cancer precum și amânarea tratamentului din cauza modificării serviciului este de natură să creeze o cerere crescută în resurse odată ce criza a trecut. Prezicerea impactului economic și planificarea pentru acest lucru este esențială. Îngrijirea pacientului cu cancer și menținerea unor standarde ridicate de diagnostic și tratament a fost mult timp o prioritate a sistemelor internaționale de sănătate. Pandemia a mutat acest accent departe de serviciile pentru diagnosticarea și tratarea cancerului. Pacienții cu cancer colorectal sunt deosebit de vulnerabili la întreruperea îngrijirii lor, deoarece diagnosticul prin endoscopie a fost oprit din cauza preocupărilor legate de aerosolizarea virusului.⁵

Instituțiile medicale care își asuma tratamentul pacienților cu patologie colo-rectală trebuie

² World Health Organization, The United Kingdom: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 2020. <https://covid19.who.int/region/euro/country/gb>.

³ A. Spinelli, G. Pellino, COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis, Br J Surg 107(7) (2020) 785-787

⁴ Royal College of Surgeons of England, Updated Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID19., 07 Apr 2020. <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v2/>

⁵ British Society of Gastroenterology, Endoscopy activity and COVID-19: BSG and JAG guidance., 02 Apr 2020. <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/endoscopy-activity-and-covid-19-bsg-and-jag-guidance/>.

sa asigure circuite separate, pentru pacienții COVID-19 pozitivi respectiv pacienți COVID-19 negativi. Aceste doua circuite trebuie sa includă atât spațiu dedicat separat pentru cele doua cazuri cat si personal aferent dedicat, personal care obligatoriu trebuie sa fie COVID-19 negativ, fie ca exercită activitatea in circuitul COVID-19 negativ fie in cel pozitiv. Pacienții trebuie testați obligatoriu la fiecare internare. În cazul în care un pacient cu patologie colorectală se prezintă la unitatea spitalicească pentru o urgență majoră, netestat fiind, acesta trebuie gestionat ca fiind un pacient SUSPECT COVID-19.

Endoscopiile

Procedurile endoscopice deoarece generează aerosoli, în special cea superioară, prezintă un risc crescut de infecțiozitate atât pentru pacient cat si pentru personalul medical. În urma acestui risc, clinicile în care se efectuează această procedura, trebuie supuse unor măsuri de prevenție împotriva infectării cu noul virus. Este obligatoriu triajul epidemiologic telefonic al tuturor pacienților înainte cu 24h respectiv triajul la intrarea in clinică. Este necesar triajul zilnic al personalului medical. În cazul în care unul din pacienți este catalogat drept COVID-19 pozitiv, acesta trebuie transferat către un mediu spitalicesc desemnat pentru COVID-19.

Mai multe societăți de endoscopie digestivă au stratificat procedurile endoscopice în funcție de risc:

- Proceduri urgente care nu pot fi amânate și trebuie efectuate (hemoragii digestive superioare și inferioare, corpi străini, angiololite acute, icter obstructiv)
- Proceduri semi-urgente (disfagie, anemie severă cu complicații cardiovasculare, melenă/rectoragii, hemoragii recente, icter obstructiv, explorări ECO/CT/RM cu suspiciune de tumoră, confirmare de diagnostic prin biopsii sau stadializări de cancer, polipectomii complexe, colită ulcerativă sau boală Crohn pentru diagnostic inițial, etc.)⁶
- Proceduri care pot fi amânate, incluzând screening și supraveghere (pacienți cu cancer de colon operat sau polipectomii endoscopice anterioare), respectiv proceduri diagnostice pentru patologie non-urgentă (sindrom de intestin iritabil, etc.)

Toate Endoscopiile efectuate în urgență vor fi considerate ca având risc crescut de contaminare, dat fiind că pacienții COVID-19 pozitiv se pot prezenta cu tablou clinic gastro-intestinal. Se recomandă ca aceste proceduri se fac numai cu un test COVID-19 in prealabil.

În timpul pandemiei numărul intervențiilor chirurgicale pentru pacienții cu patologie colorectală a scăzut semnificativ, fie din cauza lipsei de personal din cadrul secțiilor ATI, desemnat pentru tratarea pacienților infectați cu noul virus, fie din cauza riscului crescut de infectare cu noul virus datorită imunosupresiei indusă de intervenția chirurgicală. În cazurile necomplicate se amâna tratamentul chirurgical. Este de menționat faptul ca întârzierea tratamentului chirurgical cu câteva luni crește semnificativ riscul de recurență.

Intervenția chirurgicală

Fiecare caz trebuie evaluat în funcție de gravitatea acestuia precum si de posibilitățile serviciului medical si de nevoile pacientului. La toți pacienții la care se ia decizia de practicare a unei intervenții de urgență este necesară alegerea unei tehnici operatorii cea mai apropiată de

⁶ Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, Antonelli G, Ebigbo A, Pellise M, et al. ESGEand ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19pandemic. Endoscopy. 2020.

riscuri minime de complicații. Intervenția laparoscopică presupune anestezie generală, practic se realizează intubare, detubare și ventilație mecanică, condiții în care se produc aerosoli. În situația pandemiei, conform reglementărilor făcute de Ministerul Sănătății, aceste proceduri trebuie evitate pe cât posibil. În cazul în care este necesară efectuarea acestora, în contextul în care s-au epuizat alte proceduri sau fie nu se pot folosi, acestea trebuie efectuate cu cât mai mare rigurozitate și conform Ministerului Sănătății, efectuate cu echiparea necesară a echipei medicale. Pentru utilizarea chirurgiei minim invazive în timpul Pandemiei COVID-19, se subliniază importanța setării la minim a presiunii de insuflare a dioxidului de carbon, efectuarea unor incizii cât mai mici pentru trocare care să permită trecerea trocarului însă fără posibilitatea de evacuare a aerului pe lângă trocare precum și utilizarea unui filtru pentru evacuarea fumului chirurgical.⁷

Cu toate acestea, din cauza minimalizării contactului pacienților cu echipa medicală multidisciplinară, precum și riscului crescut de expunere a acestor pacienți la virus au fost sugerate de către echipele colorectale, o serie de recomandări pentru gestionarea pacienților cu cancer colorectal pe perioada pandemiei COVID-19:

1. Colonoscopia pentru cei suspecți de cancer colorectal se efectuează celor care îndeplinesc următoarele condiții:
 - Pacienții cu test imunochimic fecal pozitiv;
 - Pacienții care prezintă modificări ale obiceiurilor intestinale de mai bine de 6 săptămâni;
 - Pacienții cu rectoragii,
 - Pacienții cu anemie prin carenta de fier.
2. Sigmoidoscopia flexibilă pentru cei suspecți de cancer colorectal se efectuează celor care îndeplinesc următoarele condiții:
 - Pacienții care prezintă rectoargie persistentă de mai bine de 6 săptămâni dar fără modificări ale obiceiurilor intestinale;
 - Pacienții cu masă rectală palpabilă;
3. Colonoscopia virtuală (colono-CT) se efectuează în următoarele condiții:
 - Când Colonoscopia nu este disponibilă;
 - Pacienții cu masă abdominală palpabilă;
 - Pacienții cu anemie prin carenta de fier.
4. În cazul în care nu sunt disponibile Colonoscopia sau Colonoscopia virtuală se optează pentru efectuarea unuia dintre :
 - CT torace, abdomen și pelvis;
 - PET-CT;
 - Clisma cu bariu;
 - Markerii tumorali.
5. Testarea COVID-19 se face în următoarele condiții :
 - Pacienților simptomatici sau cu un membru de familie simptomatic;
 - Tuturor pacienților înainte de începerea oricărui tratament pentru cancer colorectal.

⁷ ARCE. Este chirurgia laparoscopica sigura in timpul pandemiei Covid-19 2020[Available from: <https://www.arce.ro/wp-content/uploads/2020/04/Este-chirurgia-laparoscopica-sigura-in-timpul-pandemiei-Covid-19.pdf>].

6. Tratatamentul cancerului colorectal după pozitivarea COVID-19, trebuie amânat până la dispariția simptomatologiei, de la caz la caz până la :
 - 7 zile
 - 14 zile
 - 21 zile
7. Prioritizarea intervenției chirurgicale se recomandă a se face în ordinea următoare :
 - Cancerul precoce ;
 - Cancerul avansat;
 - Cancerul avansat în scop paliativ.
8. Chirurgia laparoscopică se efectuează doar pacienților COVID-19 negativi. Toate cazurile COVID-19 POZITIVE vor beneficia de intervenție chirurgicală deschisă efectuată de către echipele multidisciplinare în centre specializate și desemnate pentru tratarea pacienților COVID-19 pozitivi.
9. Urmărirea pacienților aflați în recuperare post-tratament prin monitorizarea CEA, CT, colonoscopie sau sigmoidoscopie flexibilă se amână la toți pacienții datorită vulnerabilității de infectare cu noul SARS-COV2.

Provocările pandemiei

Potrivit Prof. Dr. Silviu Constantinoiu – Președinte al Comisiei de Chirurgie Generală de la Ministerul Sănătății arată că este necesară aplicarea de **noi proceduri spitalicești**, în contextul pandemiei- *”Pandemia a afectat și modul de consultare și, mai ales, modul de cazare în spital al pacienților cu boli cronice, în sensul că toți bolnavii cronici, care vin cu bilete de trimitere de la medicii de familie sau de la medicii specialiști, suportă un triaj epidemiologic: li se face o scurtă anamneză, în ceea ce privește contactii din zilele anterioare, li se ia temperatura și se examinează dacă au unele semne cum ar fi: febră, pierderea mirosului și a gustului, semne caracteristice infecției cu Covid-19. Ei pot fi examinați atât la camera de gardă, cât și în ambulatoriul spitalului. În realitate, din cauza zvonurilor propagate în mass-media, că aceste consulturi sunt mai dificile, o bună parte din pacienții cu boli cronice evită să vină la tratament, fapt care le agravează afecțiunea, iar bolnavii cu afecțiuni neoplazice întârzie prezentarea la medic și vin în stadiu de complicații: hemoragii, perforații sau chiar metastazare”*, a explicat Prof. Dr. Silviu Constantinoiu.[7]

L-a nivelul Comisiei de Chirurgie Generală de la Ministerul Sănătății s-a realizat o analiză comparativă detaliată, între perioada martie-august 2019 și martie-august 2020, a 9 departamente chirurgicale, aparținând centrelor universitare din marile orașe și din spitalele județene, ce au raportat o scădere semnificativă a numărului de internări, în intervalul martie-august 2020, comparativ cu perioada similară din anul precedent, în unele centre, chiar la jumătate (52,05%).

Aceasta s-a datorat în primul rând ”reducerii paturilor disponibile pentru internarea pacienților cu intervenții programate s-a datorat, în principal, reproiectării rețelelor de îngrijire pre și postoperator și stabilirea unor noi circuite intraspitalicești. ”[7]

Mortalitatea înregistrată (5,82%) la pacienții care au beneficiat de intervenții chirurgicale, în perioada martie-august 2020, în centrele incluse în studiu, a crescut cu 56.36%, în unele centre, comparativ cu perioada similară, din anul 2019(3,28%).[7]

Potrivit Prof. Dr. Silviu Constantinoiu, *”pandemia cu noul coronavirus SARS-CoV-2 este o situație fără precedent pentru medicina modernă și va avea implicații de anvergură în practica chirurgicală și în anii următori, dacă nu se obține controlul asupra răspândirii virusului, prin imunizare prin vaccinare”*. [7]

Referitor la chirurgia de urgență, indicațiile și principiile de tratament sunt aceleași ca și în circumstanțele nepandemice. Pacienții care necesită intervenții chirurgicale de urgență ar trebui să ajungă la sala de operații în timp util, ținând cont, totuși, de recomandările de protejare a personalului împotriva infecției cu COVID-19 [8].

Recomandare C

Efectuarea de operații în echipament de protecție complet poate fi foarte obositoare pentru unii chirurghi, atunci când durata unei intervenții se prelungește, masca și viziera FFP3 pot împiedica efectuarea cu precizie a unor anumite tehnici chirurgicale [9].

Recomandare C

Pentru a facilita accesul la tratament, este necesar transferul pacienților pentru intervenții chirurgicale oncologice, în spitale mai puțin aglomerate și ar trebui să fie strategia de primă linie și implica planificare la nivel regional sau jurisdicțional [10].

Recomandare C

BIBLIOGRAFIE

1. Spinelli, G. Pellino, COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis, Br J Surg 107(7) (2020) 785-787
2. British Society of Gastroenterology, Endoscopy activity and COVID-19: BSG and JAG guidance., 02 Apr 2020. <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/endoscopy-activity-and-covid-19-bsg-and-jag-guidance/>.
3. Royal College of Surgeons of England, Updated Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID19., 07 Apr 2020. <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v2/>
4. World Health Organization, The United Kingdom: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 2020. <https://covid19.who.int/region/euro/country/gb>.
5. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, Antonelli G, Ebigbo A, Pellise M, et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. Endoscopy. 2020.
6. ARCE. Este chirurgia laparoscopica sigura in timpul pandemiei Covid-19 2020 [Available from: <https://www.arce.ro/wp-content/uploads/2020/04/Estechirurgia-laparoscopica-sigura-in-timpul-pandemiei-Covid-19.pdf>.



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

7. <https://www.medicalmanager.ro/prof-dr-silviu-constantinoiu-presedintele-societatii-romane-de-chirurgie-interventiile-chirurgicale-din-punct-de-vedere-al-rafinamentului-tehnic-pot-sa-suporte-unele-corectii-in-aceasta-perioada/>
8. Raul Coimbra, Sara Edwards, et al. European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. European Journal of Trauma and Emergency Surgery (2020) 46:505–510
9. R. Ellisa, A.G.C. Hay-David, P.A. Brennan. ScienceDirect Operating during the COVID-19 pandemic: How to reduce medical error. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 58 (2020) 577–580
10. Christian Finley, Anubha Prashad, et al. Lifesaving cancer surgeries need to be managed appropriately during the COVID-19 pandemic. Can J Surg/J can chir 2020;63(2 Suppl 1)





POCU



Anexa 1.

Codul proiectului: 109601

Titlul proiectului: "Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical"

☐ Beneficiar ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele expertului: Neamtu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Presedinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului⁸: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie expert: > 5 ani medic specialist

Instrumentul de evaluare AGREE II pentru evaluarea ghidurilor clinice actualizate în cadrul Proiectului POCU/91/4/8 cod 109601

Nr crt	Domeniul	Scor						
	Domeniul 1. Scop și obiective	1	2	3	4	5	6	7
1	Obiectivul (obiectivele) general al ghidului este (sunt) specific descris.							
	Criterii evaluare	- <i>Intenția ghidului (prevenție, screening, diagnostic, tratament, etc)</i> - <i>Beneficiul/rezultatul așteptat</i> - <i>Populația țintă, Impact social</i>						
	Comentarii							
2	Întrebările (problemele) clinice acoperite de ghid sunt specific descrise.	1	2	3	4	5	6	7
	Criterii evaluare	- <i>Populația țintă</i> - <i>Intervenția/expunerea</i> - <i>Comparații (dacă este adecvat)</i>						

⁸ Se va menționa numărul contractului prin care este angajat expertul precum și tipul contractului.



		- Rezultat - Tipul/contextul unității de îngrijire sanitară						
	Comentarii							
3	Pacienții/ Populația cărora urmează să li se aplice ghidul sunt descriși specific	1	2	3	4	5	6	7
	Criterii evaluare	- Populația țintă, vârstă, sex - Condiția clinică (dacă e relevantă) - Severitatea/stadiul bolii (dacă e relevant) - Comorbidități (dacă e relevant) - Populația exclusă (dacă e relevant)						
	Comentarii							
	Scor domeniul 1	(Scor obținut-3) / 18 x 100=						
	Domeniul 2. Implicarea factorilor de decizie	1	2	3	4	5	6	7
4	Grupul de dezvoltare al ghidului include indivizi din toate grupurile profesionale relevante.							
	Criterii evaluare	Pentru fiecare membru al grupului de dezvoltare: nume, specialitate/expertiză, instituție, rol în grup						
	Comentarii							
5	Opiniile și preferințele populației țintă (pacienți, public etc.) au fost căutate.	1	2	3	4	5	6	7
	Criterii evaluare	- Declarație privind tipul de strategie folosit pentru captarea opiniilor/preferințelor pacienților (de ex participarea în grupul de dezvoltare a ghidului, date din literatură) - Metodele cu care preferințele și opiniile au fost căutate (date din literatură, sondaje etc) - Informații/ rezultate obținute în legătură cu informațiile						

		despre populația țintă						
		- Descriere cum informațiile obținute au fost folosite în dezvoltarea ghidului/formularea recomandărilor						
	Comentarii							
6	Utilizatorii țintă ai ghidului sunt clar definiți.	1	2	3	4	5	6	7
	Criterii evaluare	- Descriere clară a audienței ghidului (specialiști, medici de familie, pacienți, instituții clinice, etc) - Descriere cum ghidul poate fi utilizat de către audiența țintă (de ex pt decizii clinice, politici sanitare, standarde de îngrijire)						
	Comentarii							
	Scor domeniul 2	(Scor obținut-3) / 18 x 100=						
	Domeniul 3. Rigoarea elaborării	1	2	3	4	5	6	7
7	Au fost folosite metode sistematice pentru a căuta dovezi							
	Criterii evaluare	- Numirea bazelor de date electronice unde a fost efectuată căutarea (EMBASE, MEDLINE, etc) - Intervalul de timp de căutare - Termenii de căutare utilizați - Strategia de căutare completă (ex. posibil explicată în appendix)						
	Comentarii							
8	Criteriile pentru selectarea dovezilor sunt clar descrise.	1	2	3	4	5	6	7
	Criterii evaluare	- Descrierea criteriilor de includere : populația țintă, design studiu, comparații (daca sunt relevante), rezultate, limbă (dacă e relevant), context (dacă e relevant) - Descriere criterii de excludere						
	Comentarii							

9	Puterea și limitările dovezilor sunt clar descrise	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Descrierea modului în care dovezile au fost evaluate pentru bias și cum a fost interpretată de membrii grupului de dezvoltare a ghidului - Aspecte legate de descrierea dovezilor folosite: design studiu/i, limitările metodologiei studiilor, relevanța rezultatelor primare și secundare considerate, consistența rezultatelor, magnitudinea beneficiilor vs riscurilor, aplicabilitatea în context						
	<i>Comentarii</i>							
10	Metodele de formulare a recomandărilor sunt clar descrise.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Descrierea procesului de dezvoltare a recomandărilor - Rezultatele procesului de dezvoltare a recomandărilor - Descriere cum procesul a influențat recomandările						
	<i>Comentarii</i>							
11	Beneficiile pentru sănătate, efectele secundare și riscurile au fost luate în considerare la formularea recomandărilor.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Datele ce susțin și raportarea beneficiilor - Datele ce susțin și raportarea efectelor adverse/ negative/riscuri - Raportul beneficiu/risc/efecte adverse - Recomandările reflectă evaluarea atât a beneficiilor cât și a efectelor secundare/riscuri						
	<i>Comentarii</i>							
12	Există o legătură explicită între recomandări și dovezile	1	2	3	4	5	6	7

	justificative.							
	<i>Criterii evaluare</i>	- Ghidul descrie modul în care grupul de dezvoltare a legat și inclus dovezile pentru formularea recomandărilor - Fiecare recomandare este legată de o dovadă cheie (descriere/paragraf) și/sau de lista de referințe - Recomandările sunt legate de rezumatele dovezilor, tabele cu dovezi în secțiunea de rezultate a ghidului						
	<i>Comentarii</i>							
13	Ghidul a fost revizuit extern/independent de experți înainte de publicare.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Scopul și intenția evaluării externe (de ex ameliorarea calității, feedback asupra draftului, evaluarea aplicabilității, diseminarea dovezilor) - Metodele pentru evaluarea externă (de ex scală rating, întrebări deschise) - Descrierea evaluatorilor externi (număr, tip, afiliere) - Rezultatele/informațiile obținute în urma evaluării externe (de ex rezumatul principalelor observații) - Descriere cum informația obținută a fost folosită în procesul de dezvoltare a ghidului și/sau de formulare a recomandărilor (de ex comisia ghidului a luat în considerare rezultatele evaluării în formularea recomandărilor finale)						
	<i>Comentarii</i>							
14	Este furnizată o procedură pentru actualizarea ghidului.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Declarație că ghidul va fi actualizat - Intervalul de timp sau criteriile de actualizare - Metodologia procedurii de actualizare este raportată						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 3	(Scor obținut-8) / 48 x 100=						

	Domeniul 4. Claritatea prezentării	1	2	3	4	5	6	7
15	Recomandările sunt specifice și lipsite de ambiguități.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- <i>Declararea acțiunii recomandate</i> - <i>Identificarea intenției/scopului acțiunii recomandate (de ex ameliorarea calității vieții, reducerea efectelor secundare etc)</i> - <i>Identificarea populației relevante (de ex pacienți, public)</i> - <i>Pacienții sau condițiile pentru care recomandările nu se aplică (dacă este relevant)</i>						
	<i>Comentarii</i>							
16	Diferitele opțiuni pentru gestionarea unor probleme de sănătate sunt prezentate clar	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- <i>Descrierea opțiunilor</i> - <i>Descrierea populației sau condiției clinice cea mai adecvate pt fiecare opțiune</i>						
	<i>Comentarii</i>							
17	Recomandările cheie sunt ușor de identificat	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- <i>Descrierea recomandărilor într-o casuță rezumativă, bolduite, subliniate sau prezentate ca diagrame sau algoritmi</i> - <i>Recomandările specifice sunt grupate într-o secțiune</i>						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 4	$(\text{Scor obținut}-3) / 18 \times 100=$						
	Domeniul 5. Aplicabilitate	1	2	3	4	5	6	7
18	Ghidul descrie elemente de facilitare și bariere în aplicarea sa	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- <i>Identificarea tipurilor de facilitatori și bariere a fost lu-</i>						

		<i>ată în considerare</i> - Metodele de căutare a informațiilor despre facilitatori și bariere în implementarea recomandărilor (de ex feedback factori de decizie, teste pilot) - Descrierea tipurilor de facilitatori și bariere ce au apărut după căutare (de ex specialiștii au abilitățile să pună în aplicare recomandările, lipsa echipamentului suficient pentru a face mamografie la toate persoanele eligibile) - Descriere cum informația a influențat procesul de dezvoltare a ghidului/formulare a recomandărilor						
	Comentarii							
19	Ghidul oferă sfaturi și / sau instrumente cu privire la modul în care recomandările pot fi puse în practică	1	2	3	4	5	6	7
	Criterii evaluare	- Există o secțiune de implementare a ghidului - Unelte și resurse pentru facilitarea aplicării : rezumat ghid, linkuri către algoritmi/checklisturi, linkuri către manual cum-să, soluții pentru analiza barierelor, unelte pentru capitalizarea facilitatorilor, rezultatele testului pilot și lecțiile învățate						
	Comentarii							
20	Implicațiile potențiale ale costurilor aplicării recomandărilor au fost luate în considerare	1	2	3	4	5	6	7
	Criterii evaluare	- Identificare tipului de costuri ce au fost luate în considerare (de ex evaluări economice, cost achiziție medicamente) - Metodele de căutare a informației despre cost (de ex un economist a făcut parte din comisie) - Informarea/descrierea informației despre cost ce a fost obținută în urma căutării (de ex cost achiziție medica-						

		<i>ment/ ciclu tratament)</i> <i>- Descrierea modului în care informațiile obținute au influențat dezvoltarea ghidului/formularea recomandărilor</i>						
	<i>Comentarii</i>							
21	Ghidul prezintă criteriile de monitorizare și/sau de auditare	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Identificarea criteriilor de evaluare a implementării ghidului sau aderenței la recomandări</i> <i>- Criterii de evaluare a impactului implementării recomandărilor</i> <i>- Frecvența și intervalul de măsurare</i> <i>- Descrierea modului în care criteriile trebuie măsurate</i>						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 5	(Scor obținut-4) / 24 x 100=						
	Domeniul 6. Independența editorială	1	2	3	4	5	6	7
22	Opiniile organismului de finanțare nu au influențat conținutul ghidului.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Numele organismului de finanțare</i> <i>- Declarație că organismul de finanțare nu a influențat conținutul ghidului</i>						
	<i>Comentarii</i>							
23	Conflictele de interese ale membrilor elaborării	1	2	3	4	5	6	7

ghidurilor au fost înregistrate și adresate.							
<i>Criterii evaluare</i>	- Descrierea tipurilor de conflicte de interese - Metodele prin care conflictele de interese au fost căutate - Descrierea conflictelor de interese - Descriere cum conflictele de interese au influențat elaborarea ghidului și a recomandărilor						
<i>Comentarii</i>							
Scor domeniul 6	(Scor obținut-2) / 12 x 100=						
Evaluare generală a ghidului	1	2	3	4	5	6	7
<i>Răspuns</i>							
<i>Recomandarea pentru utilizarea ghidului</i>	DA		DA, cu modificări			NU	
<i>Criterii evaluare</i>	Va include evaluarea globală a ghidului și recomandarea evaluatorului pentru aplicarea acestuia.						
<i>Comentarii</i>							

Numele și prenumele evaluatorului

.....

Data.....

Semnătura

.....

Instrucțiuni de folosire a instrumentului AGREE

1. Recomandări înainte de utilizarea instrumentului AGREE

Înainte de a utiliza instrumentul AGREE se recomandă citirea cu atenție a întregului conținut scris al ghidului propus. Informații adiționale legate de dezvoltarea ghidului sunt recomandate a fi obținute de către evaluator.

2. Structura și conținutul AGREE

Domeniul 1: Domeniul de aplicare și scop se referă la evaluarea în ansamblu a ghidului, întrebările specifice la care își propune să răspundă și populația țintă (1-3).

Domeniul 2: Implicarea factorilor de decizie se referă la reprezentivitatea factorilor majori direct implicați și păreriile utilizatorilor grupului țintă și extensia în care acestea au fost luate în considerare în redactarea ghidului (4-6).

Domeniul 3: Acuratețea elaborării se referă la procedul folosit pentru obținerea și sinteza informațiilor, metodologia pentru formularea recomandărilor și actualizarea acestora (7-14)

Domeniul 4: Claritatea și modul de prezentare se referă la limbaj, structură și formatarea ghidului (15-17).

Domeniul 5: Aplicabilitate. Metode de implementare se referă la posibilele impedimente sau factori favorabili pentru implementare, strategii pentru îmbunătățirea utilizării, resurse implicate pentru aplicarea ghidului (18-21).

Domeniul 6: Independența editorială se referă la posibilitatea ca recomandările formulate să fie bias-ate de posibile conflicte de interese (22-23).

Evaluarea finală se referă la evaluarea per global a calității ghidului și la recomandarea evaluatorului referitoare la utilizarea sa în practică.

3. Scala de evaluare

Fiecare item AGREE se evaluează pe o scală de la 1 la 7, unde 1= dezacord profund și 7= acord puternic. Instrucțiuni mai detaliate se pot regăsi în manualul utilizatorului instrumentului AGREE. Un scor de 1 ar trebui acordat când nici o informație nu este relevantă din punct de vedere AGREE, un scor de 7- când calitatea dovezilor este excelentă și toate criteriile și considerațiile din manual au fost îndeplinite.

Pentru scoruri între 2 și 6, acestea trebuie acordate crescător în funcție de cât de multe criterii sau considerații prevăzute în manualul de utilizare sunt atinse.

Se vor utiliza criteriile expuse pentru fiecare item și de asemenea considerațiile adiționale.

Criteriile adiționale sunt:

- Este item-ul scris corect? Sunt descrierile clare și concise?
- Este item-ul ușor de identificat în conținutul ghidului?
- Sunt destule informații legate de întrebările la care se adresează elementul din ghid, astfel încât oricine să poată dezvolta un ghid pe temă sau să înțeleagă pacienții/populația și contextul descris în cadrul ghidului?
- Au fost implicate persoanele și experții adecvate pentru respectivul item al ghidului?
- Utilizarea unor descrieri fără bias, obiective, neutre? Au fost acestea complete?



POCU



4. Calcularea scorului

Se va utiliza următoarea formulă pentru fiecare domeniu pentru fiecare evaluator în parte și ulterior pentru toți evaluatorii:

$$(Scor\ obținut - Scor\ minim) / (Scor\ maxim - Scor\ minim) * 100 = \dots\dots\dots$$

5. Evaluare generală

Va include evaluarea globală a ghidului și recomandarea evaluatorului pentru aplicarea acestuia.





POCU



Anexa 2:

Codul proiectului:: 109601

Titlul proiectului: „Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical “

☐ Beneficiar ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele expertului: Neamtu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Presedinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului⁹: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie expert: > 5 ani medic specialist

DECLARAȚIE privind evitarea conflictului de interese

1. Subsemnatul(a), CNP....., posesor al actului de identitate serianr, având funcția didactică de la Universitatea și funcția de la în calitate de (membru proiect, evaluator, consultant, etc.) în cadrul proiectului POCU 91/4/8 cu titlul: „Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical”, organizată de Ministerul Fondurilor Europene, declar pe proprie răspundere, sub sancțiunea falsului în declarații, următoarele referitoare la activitatea comisiei 1 de actualizare a ghidurilor de practică „Managementul medical și chirurgical al avortului în trimestrul I și II de sarcină” :

a) nu dețin părți sociale, părți de interes, acțiuni din capitalul subscris, ori al persoanelor care fac parte din consiliul de administrație/organul de conducere al Ministerului Fondurilor Europene;

⁹ Se va menționa numărul contractului prin care este angajat expertul precum și tipul contractului.





POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

b) nu am, direct ori indirect, un interes personal, financiar, economic sau de altă natură, ori mă aflu într-o altă situație de natură să afecteze independența și imparțialitatea autorității contractante pe parcursul procesului de evaluare;

c) nu am drept membri în cadrul consiliului de administrație/organ de conducere sau de supervizare și/sau nu am acționari ori asociați semnificativi persoane care sunt soț/soție, rudă sau afin până la gradul al doilea inclusiv ori care se află în relații comerciale cu persoane cu funcții de decizie în cadrul Ministerului Fondurilor Europene;

d) nu am nominalizat printre principalele persoane desemnate pentru executarea contractului persoane care sunt soț/soție, rudă sau afin până la gradul al doilea inclusiv ori care se află în relații comerciale cu persoane cu funcții de decizie în cadrul autorității contractante (conform anexei), despre care am luat la cunoștință din documentația de atribuire.

e) declar că nu mă aflu în vreuna dintre situațiile de incompatibilitate

2. Subsemnatul/a..... declar că voi informa imediat autoritatea contractantă dacă vor interveni modificări în prezenta declarație la orice punct pe parcursul derulării proiectului.

3. De asemenea, declar că informațiile furnizate sunt complete și corecte în fiecare detaliu și înțeleg că autoritatea contractantă are dreptul de a solicita, în scopul verificării și confirmării declarațiilor, situațiilor și documentelor orice informații suplimentare.

4. Subsemnatul/a autorizez prin prezenta orice instituție, societate comercială, bancă, alte persoane juridice să furnizeze informații reprezentanților autorizați ai Ministerului Fondurilor Europene, cu privire la orice aspect tehnic și financiar în legătură cu activitatea mea.

Data completării

Numele și prenumele, _____

Semnătura, _____

Avizat Manager de Proiect,

Onel Alexandru Fica Mircea

Semnătură: _____

Data:



Anexa 3:

Codul proiectului: 109601

Titlul proiectului: **”Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical “**

☐ Beneficiar ☐ Partener: SCJU ARAD

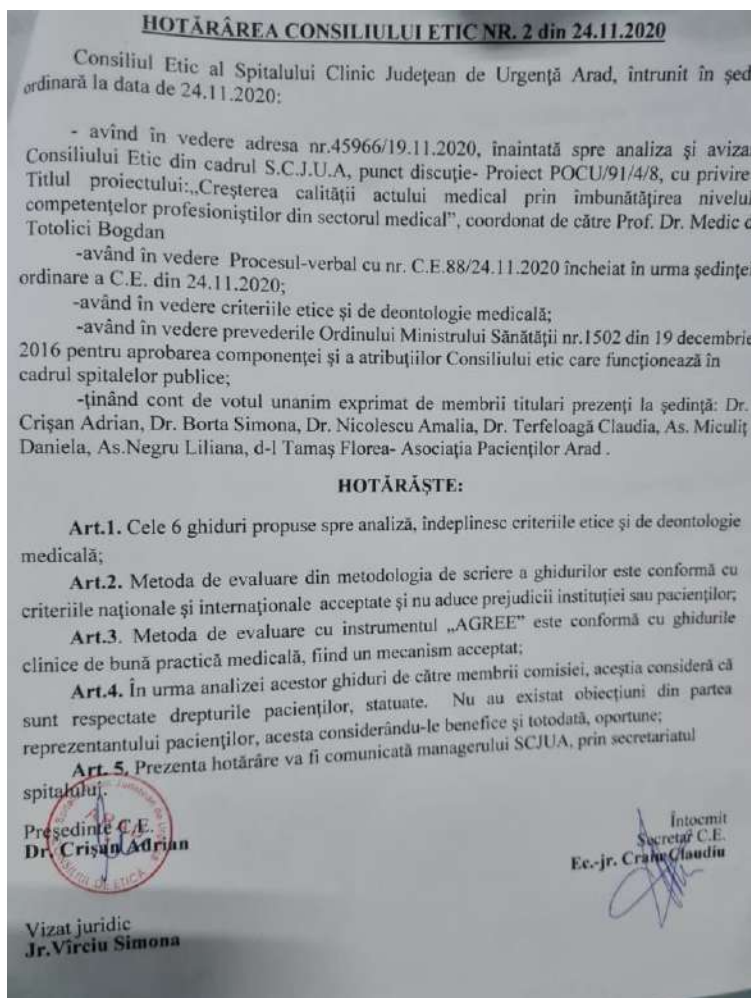
Numele și prenumele expertului: Neamtu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Presedinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului¹⁰: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie expert: > 5 ani medic specialist

Acordul comisiei de etică



¹⁰ Se va menționa numărul contractului prin care este angajat expertul precum și tipul contractului.

Anexa 4:
Anexa 3:

Codul proiectului:: 109601

Titlul proiectului: „Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical “

☐ Beneficiar ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele expertului: Neamtu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Presedinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului¹¹: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie expert: > 5 ani medic specialist

**Grade de recomandare și nivele ale dovezilor utilizate în ghidul
„Managementul chirurgical al neoplasmului colo-rectal”**

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța Standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput

¹¹ Se va menționa numărul contractului prin care este angajat expertul precum și tipul contractului.



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu





POCU



Anexa 5.
Anexa 3:

Codul proiectului:: 109601

Titlul proiectului: „Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical “

☐ Beneficiar ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele expertului: Neamtu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Presedinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului¹²: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie expert: > 5 ani medic specialist

Acord informat general al pacientului de utilizat în ghidul „Managementul chirurgical al neoplasmului colo-rectal”

ACORDUL PACIENTULUI INFORMAT

Acest document a fost emis, încheiat și semnat în temeiul prevederilor următoarelor reglementări legale:

- Legea nr.95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, așa cum a fost modificată – art.649 și următoarele.
- Ordinul nr.482/2007 al Ministerului Sănătății Publice – „Norme metodologice de aplicare a titlului XV răspunderea civilă a personalului medical și a furnizorului de produse și servicii medicale, sanitare și farmaceutice” din Legea nr.95/2006 privind reforma în domeniul sănătății.
- Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1411/2016 privind modificarea și completarea OMS nr. 482/2007
- Legea nr.46/2003 a drepturilor pacientului și Ordinul Administrației Publice nr 1410/2016 privind aprobarea Normelor de aplicare a Legii drepturilor pacientului nr. 46/2003
- Ordinul Ministerului Sănătății nr.386/2004 privind aprobarea Normelor de aplicare a legii drepturilor pacientului nr.46/2003.
- Legea 677/2001 pentru protecția persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date

Personalul medical care îngrijește pacientul		
Nr. Crt.	Nume și prenume	Statut profesional

1. Date pacient	Nume și prenume:
	Codul numeric personal:
	Domiciliul/reședință:
COD PACIENT*	

¹² Se va menționa numărul contractului prin care este angajat expertul precum și tipul contractului.



2. Reprezentant legal**	Nume și prenume:		
	Codul numeric personal:		
	Domiciliul/reședință:		
	Calitate:		
3. Actul medical (descriere)			
4. Informații legate de starea de sănătate furnizate pacientului	Item/Răspuns	Da	Nu
	Date despre starea de sănătate		
	Diagnostic sau supozițiile de diagnostic		
	Prognostic și rata vindecării		
	Natura și scopul actului medical propus		
	Intervențiile și strategia terapeutică propuse		
	Beneficiile și consecințele actului medical, insistându-se asupra următoarelor:		
	Riscurile și consecințele potențiale ale actului medical, riscurile manevrelor medico – chirurgicale, inclusiv riscul infecțios al acestora, insistându-se asupra următoarelor:		
	Interacțiuni ale tratamentului cu alte medicamente/activități sau consecințe ale medicației/tratamentului recomandat cu alte tratamente sau activități uzuale		
	Riscurile de recidivă și acutizare		
	Alternative viabile de tratament și riscurile acestora, insistându-se asupra următoarelor:		
	Riscurile neefectuării tratamentului		
	Riscurile nerespectării recomandărilor medicale		
5. Consimțământ pentru recoltare	Pacientul este de acord cu recoltarea, păstrarea și folosirea produselor biologice		
	Pacientul este de acord cu depistarea anumitor boli infecțioase sau genetice		
6. Consimțământ pentru efectuarea de investigații:	1. Ecografie		
	2. Recoltare grup sangvin și Rh		
	3.		
7. Alte informații furnizate pacientului	Informații despre serviciile medicale disponibile și modul de acces la acestea		
	Informații despre identitatea și statutul profesional al personalului care îl tratează		



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

	Pacientul a luat la cunostință și va respecta regulile și practicile, precum și Regulamentul de ordine interioară pentru pacienți al Spitalului,		
	Pacientul a fost informat că are dreptul la o a doua opinie medicală		
	Date disponibile rezultate din cercetări științifice și activități de inovare tehnologică referitoare la diagnosticul și tratamentul afecțiunii pacientului		
	Pacienții au acces egal la îngrijiri medicale, fără discriminare pe bază de rasă, sex, vârstă, apartenență etnică, origine națională, religie, opțiune politică sau antipatie personală		
8.	Pacientul dorește să fie informat în continuare despre starea sa de sănătate.		
9.	Pacientul își declară consimțământul pentru prelucrarea și utilizarea datelor personale care vor fi raportate criptat către Școala Națională de Statistică în vederea decontării de către CJAS a serviciilor medicale		
10.	Pacientul își exprimă consimțământul pentru participarea la învățământul medical;		
11.	Pacientul este de acord cu înregistrarea video/fotografică a unor proceduri medicale		
12.	Suferiți de o afecțiune care vă afectează discernământul?		

* Se va utiliza nr F.O., nr. reg., etc

**Se utilizează în cazul „minorilor și majorărilor fără discernământ”

1. Subsemnatul pacient/reprezentant legal al pacientului _____ declar că am înțeles toate informațiile furnizate de către medicul _____, că am prezentat medicului doar informații adevărate și îmi exprim **consimțământul informat** pentru efectuarea actului medical. De asemenea, în cazul apariției în timpul procedurii a unei complicații ce necesită alte manevre medicale de urgență, sunt de acord ca aceasta să se efectueze în conformitate cu decizia medicului curant.

Data: ____/____/____ ora: ____

Semnătura pacientului/reprezentant legal care consimte informat la efectuarea actului medical:

2. Subsemnatul pacient/ reprezentant legal al pacientului: _____ declar că am înțeles toate informațiile furnizate de către medicul _____, că am prezentat medicului doar informații adevărate și și enumerate mai sus, că mi s-au explicat **consecințele refuzului actului medical** și îmi exprim refuzul pentru efectuarea actului medical.

Data: ____/____/____ ora: ____

Semnătura pacientului/reprezentant legal care refuză efectuarea actului medical:

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical

POCU/9.4/8/109601





POCU



Acest formular în 2 exemplare trebuie semnat atât de medic, cât și de pacientă.

După semnarea acestui CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT de către pacient și de către medic, se va înmâna o copie paciențului, înainte ca acesta să plece din cabinet și se va atașa o copie la fișa sa medicală.

Prezentul document reprezintă anexa la acordul informat exprimat de către:

Nume Pacient..... Cod Pacient:.....

În data de.....

pentru actul medical

Tabel cu personalul medical care îngrijește pacientul (numele și prenumele pacientului)		
Nr. crt.	Numele și prenumele	Statutul profesional
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Declarație privind INTRERUPEREA ACTULUI MEDICAL

Subsemnatul (pacient/representant legal) declar că am înțeles toate informațiile furnizate de către medic cu privire la posibilitățile de evoluție ale bolii mele, atât fără tratament, cât și cu tratamentul propus. Mi s-au explicat consecințele întreruperii actului medical și imi exprim refuzul pentru continuarea actului medical

.....

Data: _____

Observații:

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
 POCU/9.4/8/109601





POCU



Semnătura pacient/ reprezentant legal: _____

Semnătura și parafa medic:





POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Anexă 6:

Anexa 3:

Codul proiectului:: 109601

Titlul proiectului: „Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical “

☐ Beneficiar ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele expertului: Neamtu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Presedinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului¹³: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie expert: > 5 ani medic specialist

CHESTIONAR PREANESTEZIC

„Managementul chirurgical al neoplasmului colo-rectal”

NUME PRENUME

VARSTA ani

ADRESA

Acest chestionar este destinat cunoașterii dumneavoastră de către medical anestezist

	DA	NU	NU ȘTIU
Respirați greu după urcarea unui etaj?	☐	☐	☐
Vă bate inima repede uneori?	☐	☐	☐
Fumați?	☐	☐	☐
Tușiți sau expectorați frecvent?	☐	☐	☐
Vă învinețiți ușor dacă vă loviți?	☐	☐	☐
Ați sângerat mult după o operație sau rană?	☐	☐	☐
Ați avut o flebită sau embolie pulmonară?	☐	☐	☐
Aveți alergii la fân , astm , urticaria	☐	☐	☐
Sunteți alergic la vreun medicament?	☐	☐	☐

¹³ Se va menționa numărul contractului prin care este angajat expertul precum și tipul contractului.





POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Există astmatici sau alergici în familia dumneavoastră?		☐	☐	☐
Respirați vreu dupa urcarea unui etaj?		☐	☐	☐
Vă bate inima repede uneori?		☐	☐	☐
Ați mai fost internat?		☐	☐	☐
Aveti boli	cardiace _____	☐	☐	☐
	Pulmonare _____	☐	☐	☐
	Renale _____	☐	☐	☐
	Oculare _____	☐	☐	☐
		DA	NU	NU ȘTIU
	Diabet _____	☐	☐	☐
	Hepatită _____	☐	☐	☐
	Ulcer gastric _____	☐	☐	☐
	Neurologice _____	☐	☐	☐
	Altele _____	☐	☐	☐

Luați medicamente la momentul actual sau ați luat recent? Care?	Doza pe zi
.....	
.....	
.....	
Ați luat în ultimele luni sau ani mai multe medicamente particulare?	DA ☐ NU ☐
Dacă da, de care?.....	
Pentru ce?.....	

Semnătura pacientului

Data

Observațiile medicale (rezervate medicului anestezist)





POCU



Semnătura pacientului

Data





Codul proiectului: 109601

Anexa 3:

Codul proiectului: 109601

Titlul proiectului: "Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical"

☐ Beneficiar ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele expertului: Neamtu Carmen

Poziția în cadrul proiectului: Presedinte comisie actualizare ghiduri de practică

Nr. și tipul contractului¹⁴: Proiect POCU/91/4/8/

Categorie expert: > 5 ani medic specialist

Protocol de implementare propus Managementul chirurgical al neoplasmului colo-rectal¹⁴

1. Prevenție

- dietă bogată în fructe și legume proaspete cu accent pe carne albă ca surse de proteine animale. **Cap 1**

Recomandare grad C

- agenți de chimio-prevenție cu Atenție concentrată asupra agenților antiinflamatori, în special a aspirinei și a inhibitorilor selectivi ai COX2, **Cap 1**

Recomandare grad C

- Determinarea variantelor arhitecturii genetice, prin prezența *Genelor cu mutații predispozante* este importantă în abordarea personalizată a cancerului colorectal **Cap 1**

Recomandare grad A

- tratamentul precoce preoperator al stărilor precanceroase **Cap 1**

Recomandare grad A

¹⁴ Se va menționa numărul contractului prin care este angajat expertul precum și tipul contractului.



2. Screening populațional – **Cap 4.**
Testul imunochimic fecal (FIT)

Recomandare grad A

3. Diagnostic precoce
Colonoscopie 1 data la 10 ani, Colonoscopie virtuală 1 data la 5 ani - peste 45 ani **Cap 4.**
Recomandare grad A

4. Diagnostic de certitudine

Pacienților cu suspiciune de cancer colorectal trebuie să li se efectueze fie colonoscopie optică, fie colonoscopie virtuală CT [5]. **Cap 3.2**

Recomandare gradul A

Cancerul rectal diagnosticat în stadiu incipient, trebuie evaluat cu ajutorul ecografiei endorectale în vederea unei stadializări locale mai precise, în cazul în care se ia în calcul o abordare de conservare a rectului [14]. **Cap 3.3.1**

Recomandare gradul A

Toți pacienții cu cancer colonic suspect trebuie evaluați cu un CT de torace abdomen și pelvis **Cap 3.3.3**

Recomandare gradul B

Pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament loco regional curativ trebuie să aibă RMN de bazin. – **Cap 3.3.3**

Recomandare gradul B

5. **Constituirea de echipe multidisciplinare - Planurile de management pentru toți pacienții cu cancer colorectal trebuie revizuite de o echipă multidisciplinară specializată în cancerul colorectal. Cap 5.2**

Recomandare gradul C

6. Luarea deciziilor de către pacient în cunoștință de cauză

- Pacienții cu cancer colorectal trebuie să aibă acces, încă din momentul diagnosticării, la un specialist în asistență medicală ce îi va acorda consiliere pre și postoperatorie, inclusiv cu privire la îngrijirea unei posibile colostomii. **Cap 5.5**

Recomandare gradul C

- beneficiile consilierii psihologice și îmbunătățirea relației medic-pacient, bazată uneori chiar spre incurajarea solicitării unei a doua opinii medicale de specialitate. **Cap 5.5**

Recomandare grad A

7. **Îngrijire centrată pe individ** Cel mai important este faptul că, tratamentul cancerului colorectal trebuie să țină cont de preferințele individuale și să fie livrat cu demnitate, compasiune și respect atât pacienților cât și aparținătorilor. **Cap 5.6**

Recomandare gradul A

8. Stadializarea cancerului colorectal - Conform NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer – Version 2.2021 – January 21 -2021

	T	N	M
Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1, T2	N0	M0
Stadiul IIA	T3	N0	M0
Stadiul IIB	T4a	N0	M0
Stadiul IIC	T4b	N0	M0
Stadiul IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stadiul IIIB	T3-T4	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical
POCU/9.4/8/109601

	T4a	N2a	M0
Stadiul IIIC	T3-T4	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stadiul IVA	<i>Orice T</i>	<i>Orice N</i>	M1a
Stadiul IVB	<i>Orice T</i>	<i>Orice N</i>	M1b
Stadiul IVC	<i>Orice T</i>	<i>Orice N</i>	M1c

9. Tratament multidisciplinar personalizat în funcție de stadializare și tipul arhitecturii genetice – cap 7.7

Stadiul 0:

- Excizie locală sau polipectomia simplă
- Rezecții segmentare pentru leziuni mai mari care nu sunt pretabile la excizie locală.

Recomandare gradul A

Stadiul I: În cancerul colorectal stadiul I invazia neoplazică afectează submucoasa, posibil și tunica musculară

- Rezecția intestinală este extinsă cu anastomoză și implică și rezecția ganglionilor limfatici regionali.
- Acest stadiu evolutiv este considerat local și nu necesită terapii suplimentare.

Recomandare gradul A

Stadiul II: În acest stadiu, tumora depășește tunica musculară cu posibilitatea de invazie a organelor de vecinătate. Tratamentul primar constă în intervenția chirurgicală care are ca obiectiv îndepărtarea tumorii, opțiunile terapeutice incluzând:

- Rezecție chirurgicală largă și anastomoză
- Postoperator la grupele cu mare risc de instabilitate microsatelita, se poate administra chimioterapie adjuvantă.
 - Capecitabină 6 luni sau 5 fluorouracil/ leucovorin - 6 luni sau
 - FOLFOX -6 luni sau
 - CAPEOX – 3 luni

Recomandare gradul B

Stadiul III : include existența adenopatiilor satelite, iar tratamentul include

- Rezecție chirurgicală largă și anastomoză
- Postoperator tratamentul este o schemă dublă *personalizată în funcție de agresivitate microsatelita mai mare sau mai mica*
 - Oxiplatin și 5 fluorouracil (5FU)/ leucovorin(LV)/Acid folinic – 6 luni. Când Oxiplatinul este contraindicat, se administrează monoterapia cu 5FU/LV sau administrarea

orală de Capecitabin/fluoropirimidină sau

- FOLFOX – 3- 6 luni
- CAPEOX – 3 - 6 luni -

Recomandare gradul A

Stadiul IV:

- În cancerul colo-rectal stadiul IV definirea scopului terapeutic este foarte important pentru abordul multimodal în vederea alegerii primei linii terapeutice sistemice. Au fost definite grupuri de pacienți în vederea abordării practice a bolnavilor din acest stadiu [34]:

Grupul 0: pacienți cu potențial rezecabil R0 în privința metastazelor hepatice sau pulmonare și care nu au contraindicații relative biologice.

Grupul I: Boală metastatică cu potențial rezecabil, cu intenții curative. Obiectivul terapeutic este reprezentat de un interval liber după micșorarea dimensiunii tumorale prin chimioterapie neoadjuvantă 2-3 luni și ulterior inițierea tratamentului chirurgical, putând crește supraviețuirea pe termen lung sau chiar vindecarea. Asocierea unui agent țintit cu asociere dublă sau chiar triplă de citotoxice pot fi cele mai eficiente combinații.

Grupul II: Boală diseminată, din punct de vedere tehnic, este cel mai probabil nerezecabilă. Intenția terapeutică este mai degrabă paliativă. La pacienții cu simptome cu agresivitate biologică sau boală extensivă, linia terapeutică cea mai activă care induce regresia metastazelor pare să fie cea mai bună opțiune terapeutică. La acest grup de pacienți o asociere dublă citotoxică cu un agent țintit este propusă în general și poate fi considerată opțiunea cea mai recomandată.

Grupul III: Pacienți cu boală metastatică nerezecabilă. În cazul acestor pacienți reducerea volumului metastazelor nu reprezintă scopul tratamentului primar. În lipsa prezenței simptomelor iminente și a riscului limitat de deteriorare rapidă, scopul este acela de a preveni progresia și prelungirea vieții cu un tratament minim agresiv. Sunt importante discuțiile cu pacientul pentru a stabili raportul beneficii/risc. Pacienților li se pot administra combinații de citotoxice +/- agenți biologici țintiti sau o strategie terapeutică care să înceapă cu 5 fluorouracil în combinație cu Bevacizumab. Ulterior se pot lua în considerare Oxiplatin sau Irinotecan combinat cu un agent biologic țintit [35].

Recomandare gradul C

10. Aplicarea unui tratament perioperator ERAS, conform recomandărilor ghidurilor de îmbunătățire a recuperării postoperatorii are în vedere parcurgerea obligatorie a 4 etape succesive: **Cap 8**

- 8.1 Prespitaliceasc;
- 8.2 Preoperator;
- 8.3 Intraoperator;
- 8.4 Postoperator;

Recomandare grad A

11. Urmărirea calității vieții și a ratei de supraviețuire prin Monitorizarea activă a posibilelor recurente potențial tratabile Cap 10

Recomandare grad A