

LP 9+10

CANCERUL COLORECTAL

A. Factori de risc

- vârstă > 50 ani
- sexul masculin
- AHC: cancer de colon, polipi adenomatoși
- APP: cancer de colon, polipi adenomatoși, boli inflamatorii intestinale
- dieta: hiperlipidică, bogată în glucide rafinate, săracă în fibre vegetale
- obezitatea
- fumatul
- alcoolul
- sindroame genetice: polipoza adenomatoasă familială, sindromul Peutz-Jeghers, polipoza juvenilă, sindromul Lynch

B. Simptomatologie și examen clinic

- Semne și simptome determinate de prezența tumorii, corelate cu dimensiunea acesteia și cu localizarea anatomică:
 - Cancerul de colon drept:
 - durere abdominală, grețuri,
 - masă tumorală palpabilă în flancul drept
 - hemoragii oculte --> anemie hipocromă, microcitară, test Hemocult + (?)
 - Cancerul de colon stâng:
 - durere abdominală cu caracter colicativ
 - tulburări de tranzit, alternanța constipație-diaree
 - melenă, hematochezie
 - modificări ale calibrului materiilor fecale – scaun filiform
 - Cancerul de rect:
 - rectoragii
 - tenesme rectale
 - scaune muco-sanguinolente
 - senzație de defecație incompletă
 - masă rectală palpabilă

- Semne și simptome ale complicațiilor:
 - sângerări oculte ce pot determina anemie importantă
 - ocluzie intestinală
 - peritonită prin perforație
 - fistule recto-vezicale/recto-vaginale
- Semne și simptome ale bolii avansate:
 - anemie
 - scădere ponderală marcată
 - hepatomegalie, icter

C. Diagnostic și evaluarea extensiei reale a bolii

- Examen clinic general cu evaluarea tabloului clinic, prezența simptomelor și semnelor de boală, prezența co-morbidităților, status de performanță – ECOG sau WHO
 - palparea abdomenului: masă tumorală palpabilă
 - tușeu rectal: localizarea tumorii, caracterele acesteia: ulcero-vegetantă, stenoizantă, infiltrativă, prezența sângelui pe degetul explorator
 - semne ale diseminării la distanță: hepatomegalie, icter, dureri osoase
- Status biologic: HLG, uree, creatinină, glicemie, GOT, GPT, GGT, FAL, BT, fibrinogen, VSH, LDH, CRP, proteine totale, examen sumar de urină, **test Hemocult**- prezența hemoragiilor oculte în scaun
- Markerii tumorali: **CEA, CA 19-9**
- **Colonoscopia** – metodă de elecție pentru diagnosticarea tumorilor colo-rectale : permite vizualizarea directă a leziunilor de la nivelul mucoasei, evidențiază localizarea tumorală, aspectul macroscopic al formațiunii și permite în același timp prelevarea de biopsii pentru examenul histopatologic
- **Irigografia** – poate evidenția imagine lacunară, ulceratie, stenoză
- **Ecografia abdominală** – poate evidenția prezența ascitei, determinări secundare hepatice
- **Ecografia endo-rectală** – pentru aprecierea extensiei intramurale (stadiul T)
- **Ecoendoscopia** – oferă în timp real imagini endoscopice și ecografice prin vizualizarea straturilor peretelui colonic și a statusului ganglionar loco-regional
- **Examen CT torace, abdomen și pelvis** pentru aprecierea extensiei loco-regionale, statusului ganglionar și prezenței metastazelor la distanță

D. Examen histopatologic, determinări moleculare și istoria naturală a bolii

- 90-95% sunt adenocarcinoame
- Mutații EGFR, VEGF, **K-RAS** – pentru alegerea tratamentelor țintite molecular

Istorie naturală

a) Invazie directă: extinderea circulară, longitudinală, în profunzime, invazia capilarelor limfatice și venoase, invazie perineurală. Tiparul de dezvoltare al cancerului colorectal este reprezentat de invazia mucoasei și a straturilor musculare până când penetrează seroasa și invadează țesuturile adiacente. Deoarece peretele posterior este de multe ori fără seroasă, este posibilă infiltrarea directă în țesuturi și organe. Stadializarea reflectă gradul penetrării în profunzime al acestuia.

b) Diseminare limfatică: ganglionii loco-regionali sunt localizați de-a lungul vaselor mari care deservește fiecare segment al colonului și rectului: de-a lungul arcadei vasculare marginale și adiacenți colonului și localizați de-a lungul graniței cu mezocolonul. Implicarea adenopatiilor de la nivel iliac extern, iliac comun, para-aortic, supraclavicular sau alte zone nonregionale este clasificată ca boală metastatică la distanță.

c) Diseminare hematogenă – deoarece vena portă drenează direct în ficat, acesta este organul cel mai frecvent implicat în răspândirea hematogenă a metastazelor din sistemul venos al tractului gastro-intestinal. Alte site-uri: plămân, os, creier.

d) Diseminare peritoneală.

E. Stadializarea TNM

Table 1. Definitions for T, N, M

Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria ^a
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum ^b
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures ^{b,c}

Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
N1a	Metastasis in one regional lymph node
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

Table 2. Anatomic Stage/Prognostic Groups

Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (eg, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM). *Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

F. Principii terapeutice

I. Cancerul colonului

- Chirurgia
 - reprezintă singura metodă terapeutică cu potențial curativ și este de regulă primul gest terapeutic, este indicată și în stadiul metastatic
 - intervenția chirurgicală: rezecție largă a tumorii primare (margini de rezecție minim 5 cm), cu anastomoză + limfadenectomie (minim 12 ganglioni)
- Polichimioterapie:

Stadiile II-III

Polichimioterapie adjuvantă 6-12 secvențe, în funcție de stadiul bolii și de factorii de prognostic:

- **Fluoropirimidine FUFOL:** 5FU (5-fluorouracil) - i.v. continuu 46 ore + Calciu folinat, repetat la 14 zile
- **FOLFOX:** 5FU (5-fluorouracil) + Calciu folinat + Oxaliplatin repetat la 14 zile
- **FOLFIRI:** 5FU (5-fluorouracil) + Calciu folinat + Irinotecan repetat la repetat la 14 zile
- **XELOX:** Capecitabină (Xeloda) zilele 1-14 + Oxaliplatin ziua 1, repetat la 21 de zile
- **XELIRI:** Capecitabină zilele 1-14 + Irinotecan ziua 1, repetat la 21 de zile

Stadiul IV

- **Polichimoterapie paliativă:** FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI în asociere cu
- **Terapie țintită molecular:**
 - Bevacizumab (Avastin): anticorp monoclonal anti-VEGF (factor de creștere vascular endothelial), antiangiogenetic, în linia I de tratament în cazul prezenței mutațiilor KRAS
 - Cetuximab (Erbix): anticorp monoclonal anti-EGFR (factor de creștere epidermal), cu administrare săptămânală, în linia I în cazurile cu KRAS non-mutant (wild-type)
 - Panitumumab (Vectibix): anticorp monoclonal anti-EGFR, linia II pentru pacienții cu KRAS non-mutant.

Definirea stadiilor și tratament stadial:

Stadiul 0

- Tumoră localizată în mucoasă, fără a o depăși
- Se recomandă rezecție endoscopică: înlăturarea endoscopică a polipului “malignizat”

Stadiul I

- Tumora a depășit mucoasa și invadează tunică musculară
- Intervenție chirurgicală (hemicolecomie dreaptă/stângă cu colo-anastomoză/colo-recto anastomoză și limfadenectomie loco-regională)

Stadiul II

- Tumora a depășit tunica musculară, putând invada inclusiv seroasa (T4), însă nu există invazie la nivelul ganglionilor limfatici (N0)
- Intervenție chirurgicală (hemicolectomie și limfadenectomie) urmată de tratament adjuvant polichimioterapic x 6 secvențe

Stadiul III

- Există invazie la nivelul ganglionilor limfatici regionali (orice T, N+)
- Intervenție chirurgicală (hemicolectomie și limfadenectomie), urmată de tratament adjuvant polichimioterapic x 12 secvențe

Stadiul IV

- Orice T, orice N, M1(HEP, OSS cel mai frecvent)
- Tratament paliativ : polichimioterapie asociată cu terapie țintită molecular x 12 secvențe, urmată de tratament de întreținere cu Bevacizumab/ Cetuximab
- Rezecția tumorii primare
- Rezecția metastazelor hepatice sau tratamente locale – chemoembolizare, ablație prin radiofrecvență
Se poate efectua de primă intenție dacă acestea sunt rezecabile, sau mai apoi, dacă după tratament specific oncologic devin rezecabile.

II. Cancerul rectal

- Chirurgia
 - Unica metodă terapeutică în stadiile 0 și I
 - Precedată de chimio-radioterapie în scopul convertirii la operabilitate în std. II și III
 - Presupune rezecția completă a tumorii primare în limite oncologice minim 2 cm de o parte și de alta, împreună cu rezecția mezorectului în tumorile 2/3 inferioare, și limfadenectomie – minim 12 ganglioni limfatici.
 - Tumori ale rectului mijlociu și superior situate de 6-12 cm de marginea anală:
 - rezecție anterioară rectală cu anastomoză colo-anală și preservarea funcției sfincteriene
 - Tumori ale rectului inferior:
 - rezecție abdomino-perineală: îndepărtarea rectului, anusului, mușchilor sfincterieni și colostomie permanentă
- Iradierea externă
 - Radioterapia a arătat o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii la pacienții cu cancer rectal local avansat
 - Doza standard recomandată este 45 Gy în 25 fracții

- Pentru tumorile rectale **stadiul II și III chimio-radioterapia concomitentă administrată preoperator** aduce beneficii în supraviețuirea fără semne de boală și supraviețuirea generală, mai mari decât fiecare metodă unică. Chimioterapia radiosensibilizantă recomandată se bazează pe **fluoropirimidine (FUFOL)**
 - **Post-operator** este recomandată în caz de margini de rezeecție pozitive (**MR+**), stadii avansate (**pT3,4,N2,3**), **factori de prognostic negativi** (grad mare de diferențiere – G3, invazie vasculară, perineural prezente)
 - Pentru tumorile rectale nerezecabile se pot aplica doze mai mari de 54Gy
- Regimuri de polichimioterapie (la fel ca la cancerul de colon), iar în stadiul IV se asociază TTM cu Bevacizumab (KRAS mutant) sau Cetuximab sau Panitumumab (KRAS non-mutant)
- FUFOL
 - FOLFOX
 - FOLFIRI
 - XELOX, XELIRI