

ANEXA 11

GHID DE TRATAMENT AL CARCINOAMELOR COLORECTALE

RESPONSABIL: Prof. Dr. Irinel Popescu, Președinte Subcomisia Chirurgie Oncologică a Ministerului Sănătății

CAP. 1

INTRODUCERE - Epidemiologie

Carcinoamele colorectale (CCR) reprezintă 15% din cancere. Frecvența lor este crescută în țările occidentale, cu nivel de viață ridicat (locul al 2-lea în mortalitatea prin cancer în SUA, incidența de 58 %000/an în Uniunea Europeană, cu o mortalitate de aproximativ 50% din incidență), și scăzută în Asia și Africa. În România, frecvența lor este în creștere rapidă (dublarea incidenței și mortalității în ultimii 20 ani!), atingând în 2000 o incidență de 17,74 %000 loc.; în 2006 s-au înregistrat 8240 cazuri noi, situând România în rândul țărilor cu o incidență medie a bolii. În ultimii 2 ani cancerul colorectal a devenit a doua cauză de deces prin cancer (după cancerul bronhopulmonar, dar devansând cancerul gastric), cu un număr de 4150 decese în 2002 (19,05 %000 loc.) și 4860 decese în 2006. Raportul bărbați/femei este 1,3. Sub 3% din cazuri apar la sub 40 ani. Incidența crește rapid peste 45 ani și se dublează cu fiecare decadă de viață.

CAP. 2

CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE. BILANȚ PRETERAPEUTIC

2.1. PATOLOGIE ȘI ISTORIE NATURALĂ

2.1.1. Histologie. Adenocarcinoamele constituie 98% din CCR. Macroscopic se prezintă sub forma vegetantă, ulcerativă sau infiltrativă (schiroasă). Au 4 grade de malignitate (de la bine diferențiate la nediferențiate). Adenocarcinoamele mucipare (coloide) reprezintă 17% și se caracterizează prin existența de mucină extracelulară, iar varianta cu celule în inel cu pecete conține mucină intracelulară. Aceste forme au un prognostic mai rezervat, asemănător cu al formelor nediferențiate. Rarele tumori carcinoide sunt situate la nivelul cecului sau rectului. La nivelul canalului anal se întâlnesc carcinoame epidermoide (istorie naturală și tratament diferite).

CCR. Tipuri histologice.

- adenocarcinom
- mucipar (coloid)
- cu celule în inel cu pecete
- carcinom schiros
- tumori cu diferențiere neuroendocrină
- carcinoid

2.1.2. Localizare. 2/3 apar în colonul stâng și 1/3 în colonul drept. Incidența CCR a crescut în ultimele decenii, mai marcat pentru cancerul colic decât

pentru cele rectale. Există cancere sincrone la 4% și polipi adenomatoși asociați la 25% din cazuri.

2.1.3. Prezentare clinică. O capcană în diagnosticul precoce al CCR îl constituie lipsa de specificitate a simptomelor (dureri abdominale, tulburări de tranzit, hemoragii digestive), acestea putând să apară și în afecțiuni comune benigne. Cancerele colonului drept pot duce la dureri abdominale (74%), astenie (29%), sângerare ocultă cu anemie consecutivă (27%), masa abdominală palpabilă (23%), în timp ce tumorile colonului stâng produc dureri abdominale (72%), sângerare (53%), constipație (42%), scăderea calibrului scaunului, obstrucție. Tumorile recto-sigmoidiene produc rectoragii (85%), constipație (46%), tenesme (30%), diaree (30%), dureri abdominale (26%).

2.1.4. Căi de extindere. Extinderea tumorii se face prin:

- invazie directă (extindere circulară, longitudinală, în profunzime, invazia capilarelor limfatice și venoase și invazie perineurală); interesarea peretelui intestinal este urmată de invazie prin seroasă peritoneală respectiv grăsimea perirectală, interesare prin contiguitate a organelor vecine;
- diseminare limfatică (adenopatii perirectale, la 40% - 70% din cazuri la diagnostic, ulterior de-a lungul axelor arteriale majore);
- diseminare hematogenă (drenaj în sistemul port, ficatul fiind sediul de elecție al metastazelor, cu excepția rectului inferior și al canalului anal care drenează prin sistemul venei cave inferioare, primul sediu al metastazelor fiind în acest caz plămânul; alte sedii ale metastazelor: ovare, os, suprarenale, SNC);
- diseminare transperitoneală (rezultă carcinoatoza peritoneală);
- intraoperatorie (evitarea ei presupune o tehnică chirurgicală riguroasă).

2.2. BILANȚ PRETERAPEUTIC

STANDARD

- Anamneză: antecedente personale și familiale
 - Examen clinic general
 - Tușeu rectal (la femei și examen ginecologic prin examen cu valve și tușeu vaginal)
 - Colon: Confirmare prin colonoscopie cu biopsie (cu repetare postoperator dacă porțiunea proximală a colonului nu a fost accesibilă preoperator).
 - Rect: Confirmare prin rectoscopie cu biopsie. Se completează cu o colonoscopie pentru a surprinde eventuale tumori sincrone.
 - Ecografie abdomino-pelvină sau CT abdomino-pelvin.
- Pentru rect este necesară în plus o ecografie endorectală sau computer tomograf (CT) sau rezonanță magnetică nucleară (RMN) la nivel pelvin în vederea selectării pacienților care pot beneficia de tratament preoperator.
- Radiografie pulmonară PA
 - Marker tumoral: ACE (antigenul carcino-embriionar).
 - Hemoleucograma completă, coagulograma, probe hepatice și renale.

OPȚIUNI:

- Clisma baritată dublu contrast (în caz de dificultăți la colonoscopie);

- RMN abdomino-pelvin (în caz de alergie la substanța de contrast);
- Dozarea CA 19-9 (dacă ACE este negativ)

2.3. STADIALIZARE

STANDARD: TNM 2002 - Definiții TNM:

Tumora:

- Tx - tumora primară nu poate fi apreciată
- T0 - nu există tumora în specimenul rezecat (polipectomie anterioară sau fulgurație)

- Tis - carcinom în situ (deasupra muscularei mucoasei)

- T1 - invadează submucoasa

- T2 - invadează musculara proprie

- T3-4 - depinde de prezența seroasei:

Dacă există seroasă:

- T3 - invadează prin musculara proprie (în subseroasă, seroasă (dar nu o depășește), grăsimea pericolică)

- T4 - invadează prin seroasă în marea cavitate peritoneală sau organele vecine

Dacă nu există seroasă (2/3 distale ale rectului, colonul posterior stâng sau drept):

- T3 - invadează prin musculara proprie

- T4 - invadează alte organe (vagin, prostată, ureter, rinichi)

Afectare ganglionară:

- Nx - ganglionii nu pot fi apreciați

- N0 - fără adenopatie regională

- N1 - 1-3 ganglioni pozitivi

- N2 - ≥ 4 ganglioni pozitivi

Se recomandă ca minim 12 ganglioni să fie examinați.

Metastaze:

- M0 - fără metastaze la distanță

- M1 - există metastaze la distanță

TNM	Stadiul TNM	MAC
TisN0M0	0	-
T1N0M0	I	A
T2N0M0	I	B1
T3N0M0	II A	B2
T4N0M0	II B	B3
T1-2N1M0	III A	C1
T3N1M0	III B	C2
T4N1M0	III B	C3
T1-2N2M0	III C	C1
T3N2M0	III C	C2
T4N2M0	III C	C3

Orice TNM1	IV	D
------------	----	---

OPȚIUNE: Stadializarea MAC (Astler-Coller modificată)

2.4. FACTORI DE PROGNOSTIC

STANDARD

Cel mai important, utilizat în alegerea tratamentului, este stadiul TNM, în definirea căruia intră:

- gradul de invazie transparietală
- invazia prin contiguitate a organelor vecine
- existența invaziei ganglionare
- numărul ganglionilor invadați
- prezenta metastazelor hematogene

OPȚIUNI:

- Factori legați de tumoră:

- sediul tumorii
- debut prin ocluzie sau perforație
- aspect macroscopic (vegetant > infiltrativ)

Semnificație negativă au și o serie de alți factori ca:

- Factori legați de pacient:

- sex masculin
- vârsta < 40 ani
- transfuzii în perioada perioperatorie
- durata scurtă a simptomelor până la diagnostic

- Factori legați de tumoră:

- sediul tumorii dedesubtul reflecției peritoneale (rect, rectosigmoid)
- debut prin ocluzie sau perforație
- aspect macroscopic infiltrativ

- Factori anatomopatologici postoperatori:

- grad de diferențiere 3 sau 4
- tip histologic carcinom mucipar (coloid) sau cu celule în inel cu pecete, sau nediferențiat

- invazie capilară venoasă, limfatică sau perineurală
- grad de infiltrare limfocitară intratumorală
- numărul de ganglioni prelevați
- prezenta unui relicvat tumoral

- Nivelul crescut al ACE preoperator.

CAP. 3

CATEGORII ȘI STRATEGII TERAPEUTICE

3.1. POLIP SAU ADENOM VILOS MALIGNIZAT

- în caz de polip pedunculat rezecat endoscopic complet cu invazie superficială nu se recomandă decât control colonoscopic
- în caz de polip pedunculat rezecat endoscopic cu invazie profundă în tijă sau margini de rezecție incerte/pozitive sau factori de prognostic negativ histopatologic (grad 3 - 4 de malignitate, invazie vasculară sau limfatică) se recomandă colectomie cu limfadenectomie regională
- în caz de polip adenomatos sesil sau adenom vilos rezecat endoscopic complet cu margini negative și focare de carcinom în situ (Tis) nu se recomandă decât control colonoscopic
- în caz de polip adenomatos sesil sau adenom vilos rezecat endoscopic cu specimen fragmentat sau margini de rezecție incerte/pozitive sau factori de prognostic negativ histopatologic (grad 3 - 4 de malignitate, invazie vasculară sau limfatică) sau stadializat minim T1 se recomandă colectomie cu limfadenectomie regională

3.2. CANCER DE COLON NON-METASTATIC REZECABIL

a. Chirurgia radicală este singura metodă curativă de tratament în CCR localizate. Scopul acesteia este excizia tumorii cu limite largi de siguranță, exereza vaselor și mezocolonului, concomitent cu o limfadenectomie regională, cu prezervarea, dacă este posibil, a funcției. Ganglionii non-regionali considerați suspecti vor fi biopsiați sau rezecați. Incizia este mediană, cu examinarea ficatului, pelvisului, ovarelor, prelevarea și examenul extemporaneu al maselor suspecte. Minimum 12 ganglioni trebuie examinați pentru a permite încadrarea certă în stadiul II (T3-4N0). În cazul pacienților sub 50 ani sau cu antecedente familiale sugestive de cancer de colon ereditar non-polipozic se indică o colectomie mai extinsă.

STANDARD:

- hemicolectomie dreapta
- transversectomie
- hemicolectomie stânga
- sigmoidectomie
- rezecția anterioară a rectosigmoidului

NOTĂ:

În cazul CCR complicate (ocluzie sau perforație), intervenția se poate face în 2 timpi (nivel C).

b. Chimioterapia adjuvantă scade riscul de reșută în stadiul III cu aproximativ 20 - 30% (nivel A), în timp ce în stadiile II beneficiul este încă controversat (maxim 5% beneficiu de supraviețuire) și, ca urmare, se recomandă selecția pentru chimioterapie adjuvantă a pacienților cu risc înalt de evoluție la distanță (nivel B).

Stadiul I T1-2N0M0: urmărire (nivel A)

Stadiul II A T3N0M0: urmărire (nivel A)

Stadiul II A T3N0M0 cu risc înalt de reșută sistemică (G3-4; ocluzie sau perforație; invazie limfatică sau vasculară; margini de rezecție pozitive, apropiate sau nedeterminate; sub 12 ganglioni rezecați): chimioterapie adjuvantă (nivel B)

Stadiul II B T4N0M0: chimioterapie adjuvantă (nivel B)

Stadiul III A, B, C T1-4N1-2M0: chimioterapie adjuvantă (nivel A)

În momentul actual, markerii moleculari nu pot fi recomandați în selectarea pacienților pentru chimioterapie adjuvantă.

Protocoale agreate de chimioterapie adjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX, 6 luni

- FU-FOL bolus (Mayo), 6 luni

- FU-FOL infuzional (DeGramont), 6 luni

- Capecitabină 24 săptămâni.

Chimioterapia adjuvantă standard este reprezentată de regimuri pe bază de fluoropirimidine, care au demonstrat beneficiu de supraviețuire semnificativ statistic. [I, A]

Opțiunile de tratament adjuvant includ 5-FU/LV infuzional cu sau fără Oxaliplatin și Capecitabină cu sau fără Oxaliplatin. Capecitabina s-a dovedit cel puțin la fel de eficientă și mai puțin toxică decât 5-FU/LV în bolus. [I, A]

Combi-nația 5-Fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) cu oxaliplatin ameliorează semnificativ supraviețuirea fără semne de boală în stadiul II cu risc crescut și stadiul III, și de asemenea îmbunătățește supraviețuirea globală în stadiul III comparativ cu 5FU/LV. [I]

În consecință combinația de fluoropirimidine cu oxaliplatin a devenit tratamentul adjuvant standard pentru cancerul de colon stadiul III la pacienții care pot efectua chimioterapie combinată. [A]. Durata recomandată pentru tratamentul adjuvant este de 6 luni, începând cât mai repede, de îndată ce pacientul s-a recuperat după chirurgie, optim în interval de 6 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

3.3. CANCER DE COLON METASTATIC ȘI/SAU INOPERABIL

Chirurgia radicală este tratamentul de elecție pentru metastazele hepatice sau pulmonare rezecabile, oferind șansa unei supraviețuiri pe termen lung (30 - 40% la 5 ani), dar nu este posibilă inițial decât pentru aproximativ 20% dintre pacienți. Rezecția metastazelor se poate face în același timp operator cu colectomia sau într-un timp operator ulterior. Criteriile clasice de rezecabilitate a metastazelor hepatice sunt: < 4 metastaze, absența metastazelor extrahepatice, margine de siguranță prezumată de minim 1 cm, dar aceste criterii sunt considerate astăzi doar orientative și țin în cele din urmă și de experiența echipei chirurgicale în realizarea unei rezecții R0, care este singura potențial curativă. În efortul de a obține o astfel de rezecție, în unele centre de tradiție se practică o chirurgie a metastazelor hepatice în intervenții succesive ("seriale"), intervalul dintre două intervenții permițând regenerarea parenchimului hepatic. Postoperator, chimioterapia adjuvantă ameliorează supraviețuirea după chirurgia radicală (atât

chimioterapia sistemică, cât și chimioterapia regională intraarterială hepatică, asociată celei sistemice intravenoase). Pe de altă parte, tot mai mult se impune ablația prin radiofrecvență a metastazelor hepatice (până la 3 - 4 cm diametru, în funcție de performanțele tehnice ale echipamentului), singură sau în conjuncție cu rezecția chirurgicală clasică, dar studiile care vor stabili locul precis al acestei tehnici în arsenalul terapeutic disponibil în cancerul colorectal sunt în curs.

Pentru restul pacienților este de ales chimioterapia paliativă, cu debut precoce după diagnosticul metastazelor sau al inoperabilității tumorii primare. Studii randomizate au demonstrat superioritatea chimioterapiei paliative față de tratamentul simptomatic, în termenii prelungirii supraviețuirii și ai beneficiului clinic. A fost demonstrat un beneficiu clinic și în cazurile cu boală staționară după chimioterapie, care în afara supraviețuirii se traduce prin ameliorarea calității vieții, cu reducerea simptomelor legate de boală, a consumului de analgezice, câștig ponderal și ameliorarea indicelui de performanță. Pentru pacienții cu metastaze non-rezecabile, după confirmarea histopatologică, rezecția limitată a tumorii primare are indicație dacă există un risc substanțial de ocluzie sau dacă metastazele hepatice nu sunt extinse. Aproximativ 15 - 20% dintre pacienți devin rezecabili după chimioterapia modernă (cu rate de răspuns obiectiv de minim 50 - 60%, eventual cu asocierea de bevacizumab și/sau de cetuximab) și supraviețuirea lor este superpozabilă celei a pacienților rezecabili inițial.

Chimioterapia paliativă de linia I trebuie aplicată precoce și constă din fluoropirimidine (5-FU iv sau fluoropirimidine orale) în variate combinații și scheme. Regimurile infuzionale cu 5FU/LV sunt în general mai puțin toxice decât regimurile în bolus. Fluoropirimidinele orale - capecitabina și uracil-ftorafur (UFT)/LV, reprezintă o alternativă pentru regimurile i.v. cu 5FU/LV ca monoterapie, dar eficiența și siguranța lor comparativ cu 5 FU/LV infuzional nu este cunoscută.

Chimioterapia combinată cu 5FU/LV/oxaliplatin (regimul FOLFOX) sau 5FU/LV/irinotecan (regimul FOLFIRI) determină supraviețuiri globale și fără progresie superioare față de 5FU/LV. [I, B] FOLFOX și FOLFIRI au activitate similară, dar profil de toxicitate diferit: alopecie și neutropenie febrilă mai mult pentru irinotecan și polineuropatie pentru oxaliplatin. [I, B] Două studii (FOCUS și CAIRO) arată că asocierea chimioterapicelor nu este superioară administrării secvențiale în ceea ce privește supraviețuirea globală și de aceea inițierea tratamentului cu fluoropirimidine în monoterapie rămâne o opțiune terapeutică validă pentru pacienți fragili selecționați. [I, B] Totuși dacă răspunsul tumoral este obiectivul principal pentru anumiți pacienți (de ex. în vederea rezecției metastazelor) chimioterapia combinată rămâne opțiunea preferată. [IV] Expunerea la toate trei citostaticele (fluoropirimidine, oxaliplatin și irinotecan) în diferite secvențe determină supraviețuirea cea mai bună. Combinația capecitabină + oxaliplatin (CAPOX) este o alternativă la asocierea 5FU/LV/oxaliplatin infuzional (FOLFOX) [I, A], cu activitate similară. Regimul original la 3 săptămâni cu capectabină/irinotecan (2000 mg/mp/zi și 250 mg/mp/zi la 3 săptămâni) este mai toxic decât 5FU/LV/irinotecan. De aceea acest regim este mai puțin bine precizat și mai puțin utilizat în forma originală. Un regim cu doze reduse pare să fie mai puțin toxic, menținând eficiența.

Opțiunile sunt tratamentul pe o perioadă fixă și tratamentul până la progresie sau toxicitate. Întreruperea chimioterapiei combinate sau administrarea unui tratament citostatic mai puțin intens pot fi luate în considerare la momentul apariției toxicității cumulative sau dacă s-a obținut controlul bolii. Tratamentul de menținere cu o fluoropirimidină în monoterapie prelungește intervalul fără progresie comparativ cu întreruperea completă a tratamentului după o perioadă inițială de polichimioterapie. [I, B] În caz de progresie se indică reluarea chimioterapiei combinate.

Chimioterapia de linia a II-a trebuie propusă pacienților cu status de performanță bun. La pacienții refractari la monoterapie cu fluoropirimidine în linia a doua se administrează o combinație cu oxaliplatin sau irinotecan. În cazul pacienților refractari la FOLFOX se va indica în linia a II-a un regim care să includă irinotecan. Pacienții fără răspuns după FOLFIRI, vor primi în linia a II-a FOLFOX.

Bevacizumabul, un anticorp anti VEGF, trebuie considerat la pacienții cu cancer colorectal metastazat întrucât crește supraviețuirea și supraviețuirea fără progresie, în prima linie, în asociere cu 5 FU/LV și irinotecan și în combinație cu 5FU/LV singur. [I, B] Bevacizumabul prelungește supraviețuirea generală și supraviețuirea fără progresie a bolii ca tratament de linia II-a în combinație cu FOLFOX [I, B]. Bevacizumabul crește de asemenea supraviețuirea fără progresie în prima linie de tratament, în asociere cu chimioterapia combinată fluoropirimidină + oxaliplatin. [I, B] Bevacizumabul are o serie de reacții secundare specifice: hipertensiune, proteinurie, tromboză arterială, sângerări ale mucoaselor, perforații gastrointestinale și complicații ale cicatricelor. Pacienții peste 65 de ani cu istoric de evenimente trombotice arteriale sunt cu risc semnificativ crescut de a dezvolta tromboză arterială în timpul tratamentului cu bevacizumab. Până în prezent nu există markeri moleculari predictivi disponibili pentru bevacizumab.

Anticorpilor anti EGFR Cetuximab și panitumumab sunt activi în monoterapie în cancerul colorectal metastatic chemorefractar. Cetuximab îmbunătățește supraviețuirea cazurilor chimiorezistente comparativ cu best supportive care (BSC). Panitumumabul în monoterapie îmbunătățește supraviețuirea fără progresie comparativ cu BSC. [I, B] Studiul cu panitumumab nu a arătat avantaj de supraviețuire din cauza design-ului cross-over al trialului. Combinația cetuximab + irinotecan are activitate superioară comparativ cu cetuximab în monoterapie la pacienții chimiorezistenți. Nu există date privind activitatea panitumumab-ului în asociere cu citostatice la pacienții chimiorezistenți. Activitatea cetuximab-ului și a panitumumab-ului este limitată la pacienții cu tumori k-ras wild type. [II, A]. Anticorpilor anti EGFR nu se utilizează la pacienții cu k-ras mutant. Combinația cetuximab + irinotecan a devenit tratamentul de referință pentru tumori k-ras wild type chimiorezistente la pacienții care pot tolera această combinație.

Activitatea antitumorală este crescută în prima linie când se asociază cetuximab la FOLFIRI sau FOLFOX la pacienții k-ras wild type.

Anticorpul anti-EGFR determină rash cutanat acneiform. Hipomagnezemia este o altă reacție adversă. Cetuximabul este un anticorp himeric care determină ceva mai frecvent reacții alergice față de anticorpul monoclonal uman panitumumab.

3.3.1. METASTAZE HEPATICE SAU PULMONARE SINCRONE REZECABILE:

STANDARD: chirurgie radicală (colectomie cu limfadenectomie și rezecția sincronă sau într-un timp operator ulterior a metastazelor hepatice sau pulmonare) (nivel A)

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice: combinație între rezecție chirurgicală și ablație cu radiofrecvență (nivel C)

După rezecția completă (R0) a metastazelor: chimioterapie adjuvantă (nivel B)

Protocoale aprobate de chimioterapie adjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX, 6 luni
- FOLFIRI, 6 luni
- FU-FOL bolus (Mayo), 6 luni
- FU-FOL infuzional (DeGramont), 6 luni
- Capecitabină 24 săptămâni
- Floxuridină + Dexametazon intraarterial hepatic +/- FuFol iv, 6 luni

3.3.2. TUMORĂ PRIMARĂ INOPERABILĂ FĂRĂ METASTAZE LA DISTANȚĂ:

STANDARD: chimioterapie neoadjuvantă (nivel B)

Protocoale aprobate de chimioterapie neoadjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab
- FOLFIRI +/- bevacizumab
- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab
- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab

În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator)

În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi secțiunea tratamente de salvare).

3.3.3. METASTAZE SINCRONE NEREZECABILE:

IP (ECOG) = 0-2

STANDARD: chimioterapie paleativă (nivel A)

Protocoale aprobate de chimioterapie paleativă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab
- FOLFIRI +/- bevacizumab
- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab
- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab
- Capecitabină
- UFT + Leucovorin

Răspunsul trebuie evaluat după fiecare 2 - 3 luni.

În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator)

În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi secțiunea tratamente de salvare).

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice exclusive nerezecabile: ablație cu radiofrecvență combinată cu chimioterapia paleativă (nivel C).

IP (ECOG) = 3-4

STANDARD: tratament simptomatic

În cazul în care IP se ameliorează, se recomandă chimioterapie paleativă (vezi mai sus).

După rezecția completă (R0) a metastazelor (hepatice sau pulmonare) supraviețuirea la 5 ani atinge 25 - 35%. [II, A]. Rezecția paliativă parțială a metastazelor nu este indicată. Ablația prin radiofrecvență, asociată cu tratamentul sistemic, este în investigație ca o alternativă sau complementar rezecției chirurgicale a metastazelor hepatice dacă aceasta nu poate fi completă.

În cazul pacienților cu metastaze hepatice rezecabile, chimioterapia perioperatorie cu 5Fluorouracil (5FU)/Leucovorin (LV)/oxaliplatin (regimuri FOLFOX) prelungește ușor supraviețuirea fără progresie cu 7 - 8% la 3 ani. [I, B] Chimioterapia perioperatorie se administrează 3 luni (6 cicluri) înainte și 3 luni după rezecția chirurgicală a metastazelor.

Metastazele hepatice inițial nerezecabile pot fi convertite la rezecabilitate după chimioterapie.

Dacă acest lucru se întâmplă rezecția trebuie considerată după discuții multidisciplinare (reducerea metastazelor numai ca număr nu trebuie considerată întrucât metastazele cu remisiune radiologică completă pot conține celule tumorale viabile). Chimioterapia combinată este indicată la pacienții cu metastaze potențial rezecabile. Datele cu privire la combinarea a trei citostatice sugerează o creștere a ratei rezecțiilor după asocieri de 5-FU, oxaliplatin și irinotecan, deși toxicitatea poate limita utilizarea acestui regim la cazuri atent selecționate.

Combinarea a două droguri citotoxice cu cetuximab (la k-ras wild type) sau cu bevacizumab pare a crește rata rezecțiilor în cazul metastazelor hepatice inițial nerezecabile.

3.3.4. TRATAMENTE DE SALVARE

A. EȘEC PRIN RECIDIVE LOCALE

- Reintervenție - dacă este posibil.
- Chimioterapie neoadjuvantă - dacă reintervenția nu este posibilă sau s-a rezumat la o laparotomie.

Sunt de ales protocoalele moderne, cu rate de răspuns obiectiv de minim 50 - 60%, eventual cu asocierea de bevacizumab (și/sau probabil în viitor de cetuximab) în vederea maximizării șanselor de convertire la operabilitate.

Protocoale agreate de chimioterapie neoadjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab
- FOLFIRI +/- bevacizumab
- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab

- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab
În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator)
În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi mai jos).

B. EȘEC PRIN METASTAZE +/- RECIDIVĂ LOCOREGIONALĂ

a. Metastaze hepatice sau pulmonare rezecabile:

STANDARD: chirurgie radicală (nivel A)

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice: combinație între rezecție chirurgicală și ablație cu radiofrecvență (nivel C)

După rezecția completă (RO) a metastazelor: chimioterapie adjuvantă (nivel B)

Protocoale agreate de chimioterapie adjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX, 6 luni
- FOLFIRI, 6 luni
- FU-FOL bolus (Mayo), 6 luni
- FU-FOL infuzional (DeGramont), 6 luni
- Capecitabină 24 săptămâni
- Floxuridină + Dexametazon intraarterial hepatic +/- FuFol iv, 6 luni

b. Metastaze nerezecabile +/- recidivă locoregională:

IP (ECOG) = 0-2

STANDARD: chimioterapie paleativă (nivel A)

Ca regulă generală, la un pacient cu un interval liber > 6 luni de la chimioterapia adjuvantă inițială poate fi reluat cu șanse de succes regimul de chimioterapie inițial, fiind probabil ca reșeta bolii să fie datorată unor celule potențial sensibile la chimioterapia de linia întâi, dar care în momentul chimioterapiei inițiale erau în afara ciclului celular (G0). În ceea ce privește durata chimioterapiei paleative, în momentul de față nu există un consens, opțiunile disponibile fiind până la progresia bolii sub chimioterapie (continuu), respectiv "stop and go" (adică administrarea chimioterapiei până la răspunsul maximal și 2 - 3 luni după aceea, urmate de o pauză până la progresie, când se reia chimioterapia cu același protocol). În ceea ce privește numărul de linii de chimioterapie, acesta va fi adaptat fiecărui pacient în parte în funcție de IP, comorbidități și toleranța la chimioterapia anterioară, dar fără a uita că supraviețuirea pacienților cu CCR metastatic este strâns legată de numărul de citostatice/agenți biologici cu care au fost tratați.

Protocoale agreate de chimioterapie paleativă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab
- FOLFIRI +/- bevacizumab
- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab
- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab
- Capecitabină
- UFT + Leucovorin

Răspunsul trebuie evaluat după fiecare 2 - 3 luni.

În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator)

În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi mai jos).

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice exclusive nerezecabile: ablație cu radiofrecvență combinată cu chimioterapia paleativă (nivel C).

C. CHIMIOTERAPIA DE SALVARE

Protocolul de chimioterapie de salvare va fi ales în funcție de tratamentul anterior (vezi tabelul de mai jos), IP, comorbidități și toleranța la chimioterapia anterioară.

În cazul în care IP = 3-4 se indică doar tratament simptomatic.

Chimioterapia linia I	Chimioterapia linia II	Chimioterapia linia III
FOLFOX +/- bevacizumab	Irinotecan/FOLFIRI	Irinotecan + Cetuximab
FOLFIRI +/- bevacizumab	FOLFOX Irinotecan + Cetuximab	Irinotecan + Cetuximab FOLFOX
FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab Capecitabin• UFT + Leucovorin	FOLFOX Irinotecan/FOLFIRI Cetuximab	Irinotecan +/- Cetuximab

IP (ECOG) = 3-4

STANDARD: tratament simptomatic

În cazul în care IP se ameliorează, se recomandă chimioterapie paleativă (vezi mai sus).

3.4. TUMORĂ RECTALĂ LOCALIZATĂ, OPERABILĂ

Cuprinde st. I TNM (T1-2N0M0) stadializat preoperator cu ecografie endorectală și CT sau RMN abdomino-pelvin.

Chirurgia radicală este tratamentul de elecție. Tehnicile chirurgicale au progresat, odată cu utilizarea suturilor mecanice (stappler), și limita inferioară a tumorii la care se practică amputația abdomino-perineală a fost redusă la 4 cm, acolo unde aceste tehnici se pot aplica. În plus, astăzi nu se mai concepe un tratament chirurgical optimal în cancerul de rect fără asocierea exciziei totale de mezorect (TME), care reduce rata recidivelor locale la sub 10%. TME necesită disecție operatorie (nu digitală!) extinsă inferior până la 4 - 5 cm de marginea distală a tumorii, astfel încât să fie posibilă mobilizarea în totalitate a rectului, ceea ce permite obținerea de margini de rezecție negative distal și lateral. De subliniat că trebuie excizați minim 4 ganglioni pentru a afirma statusul pNO.

Pentru cazuri selecționate atent și stadializate corect preoperator, în centre cu experiență se poate efectua doar rezecție locală transanală, radioterapie exclusivă sau o combinație între chirurgie limitată (cu conservare de sfincter) și radioterapie.

STANDARD: Rezecție transabdominală cu tehnică adaptată limitei inferioare a tumorii (nivel A)

- rezecție anterioară cu rezecție totală de mezorect și anastomoză colorectală joasă sau anastomoză colo-anală +/- rezervor

- rezeecție abdomino-perineală cu rezeecție totală de mezorect

Postoperator: conduita diferă în funcție de examenul histopatologic și stadializarea pTNM

- pT1-2N0M0 - urmărire
- pT3 sau pN1-2 - chimio-radioterapie adjuvantă (vezi mai jos)

OPȚIUNI:

Rezeecție locală transanală (nivel B pentru T1, nivel C pentru T2)

Indicații: toate criteriile de mai jos trebuie îndeplinite!

- maxim 1/3 din circumferința rectală interesată tumoral
- tumoră de maxim 3 cm, mobilă, nefixată, la maximum 8 cm de marginea anală

- margini de rezeecție negative și > 3 mm
- T1 sau T2 stadializat preoperator cu utilizare obligatorie de ecografie endorectală și fără adenopatii detectabile imagistic
- G1-2 de malignitate
- fără invazie vasculară, limfatică sau perineurală

Postoperator: conduita diferă în funcție de examenul histopatologic și stadializarea pTNM

- pT1Nx cu margini de rezeecție negative - urmărire
- pT1-2Nx cu margini de rezeecție pozitive sau G3-4 sau invazie limfo-vasculară

- rezeecție transabdominală +/- chimio-radioterapie adjuvantă (ca mai sus)

- pT2Nx cu margini de rezeecție negative - rezeecție transabdominală SAU chimio-radioterapie adjuvantă

Radioterapie exclusivă - curieterapie (de contact și implant interstițial) + radioterapie externă +/- chimioterapie concomitentă (nivel C)

Indicații:

- contraindicații sau refuz al chirurgiei radicale
- alternativă la rezeecția locală transanală pentru tumorile ce îndeplinesc toate criteriile enunțate mai sus (la rezeecția locală transanală)

Combinatie între rezeecție locală transanală și radioterapie pre- sau postoperatorie (cu includere obligatorie de curieterapie) cu scopul de conservare sfincteriană la pacienții ce îndeplinesc toate criteriile enunțate mai sus (la rezeecția locală transanală) (nivel C)

a. Tratamentul în funcție de risc

Pentru tumorile precoce, cu prognostic favorabil (T1-T2, unele T3, N0 [T3a(b) pe RMN]) este indicată chirurgia singură, fie printr-o procedură locală - de exemplu microdisecție endoscopică transanală (TEM) în cazuri selectate (T1, N0 [III, A]), fie prin disecție radicală utilizând tehnica exciziei totale a mezorectului (TME). [II, A]

Pentru tumorile mai avansate local (majoritatea T3 (T3b+ pe examenul RMN), unele T4 (de ex. numai cu invazie vaginală sau peritoneală), N+), se recomandă radioterapia preoperatorie urmată de excizia totală a mezorectului (TME), întrucât reduce rata recurențelor locale. O doză de 25 Gy, cu 5 Gy/fracție, timp de o săptămână, urmată de chirurgie imediată reprezintă o modalitate de tratament simplă, convenabilă și cu toxicitate scăzută. [I, A] Alternative mai complexe, dar nu și mai eficiente [II, A], sunt reprezentate de administrarea a 46

- 50 Gy cu 1,8 - 2 Gy pe fracție cu sau fără 5-FU (bolus, perfuzie continuă sau oral). [III, A] Oricând este posibil tratamentul preoperator este de preferat, fiind mai eficient și mai puțin toxic decât tratamentul postoperator. [I, A]

În cazul celor mai avansate local dintre tumori, frecvent cazuri non-rezecabile (T3 cu margine circumferențială pozitivă sau T4 cu invazie în organele din jur nerezecabile [T4a]) este recomandată radiochimioterapia preoperatorie cu 50 Gy, 1,8 Gy pe fracție, concomitent cu chimioterapie pe bază de 5-FU [II, A], urmată la 6 - 8 săptămâni de intervenție chirurgicală radicală. La pacienții foarte vârstnici (>= 80 - 85 ani) și la pacienții care nu pot face radiochimioterapie o opțiune acceptabilă este iradierea cu 5 x 5 Gy cu intervenție chirurgicală amânată. [IV, A]

b. Tratamentul postoperator

Chimio-radioterapia postoperatorie (de ex. 50 Gy, cu 1,8 - 2 Gy/fracție) împreună cu chimioterapia concomitentă pe bază de 5-FU nu mai este recomandată, dar poate fi utilizată în cazul pacienților cu margini circumferențiale pozitive, perforație în aria tumorii sau în alte cazuri cu risc crescut de recurență locală, dacă radioterapia nu a fost efectuată preoperator. [I, A]

Similar neoplasmului de colon în stadiul III (sau II cu factori de risc prezenți), chimioterapia adjuvantă este recomandată, deși sunt mai puține dovezi științifice în favoarea eficienței acesteia [II, A]. Se pare că eficiența chimioterapiei adjuvante este mai redusă dacă tumora nu a răspuns la (chimio) radioterapie. [IV, A]

3.5. TUMORĂ RECTALĂ AVANSATĂ LOCOREGIONAL

Cuprinde stadiile II - III TNM (T3-4 și/sau N1-2).

Riscul de recidivă cu chirurgie singură este de 50% pentru tumorile rectale st. II B și III datorită abordării chirurgicale în condiții anatomice mai dificile, de unde rezultă necesitatea unui tratament adjuvant, pentru ameliorarea controlului local. Organele pelvine tolerează mai bine iradierea decât ansele intestinului subțire, așa încât în cazul carcinoamelor rectale tratamentul adjuvant cuprinde atât chimioterapia (tratament adjuvant sistemic, similar carcinoamelor colice), cât și radioterapia (tratament adjuvant local, specific tumorilor rectale). Pentru tumorile locoregional avansate T3-4N0-2, radioterapia preoperatorie este superioară radioterapiei postoperatorii în termenii controlului local, tolerabilității mai bune și posibilității crescute de efectuare a chirurgiei de conservare sfincteriană. De asemenea, două studii recente demonstrează beneficiul asocierii chimioterapiei concomitente bazate pe 5 FU la radioterapia preoperatorie cu fracționare convențională.

STANDARD:

Radioterapie preoperatorie fracționare accelerată (schema suedeză - 25 Gy/5 fr.), urmată imediat de chirurgie radicală și, ulterior, de chimioterapie adjuvantă, 6 luni (nivel A)

Radio-chimioterapie concomitentă preoperatorie (RTE 50 Gy/25 fr. + 5 FU +/- Leucovorin în săptămânile 1 și 5 de RTE), urmată la 6 - 8 săptămâni de chirurgie radicală și, ulterior, de chimioterapie adjuvantă, 4 luni (nivel A)

Protocoale agreate de chimio-radioterapie concomitentă:
FU-FOL bolus (Mayo), eventual abreviat (4 zile), în săptămânile 1 și 5 de iradiere

FU-FOL săptămânal

5 FU 225 mg/mp iv perfuzie continuă în cursul celor 5 săptămâni de iradiere

Protocoale agreate de chimioterapie adjuvantă (vezi anexă):

- FU-FOL bolus (Mayo) sau infuzional (DeGramont) (nivel A)

- FOLFOX (nivel B)

OPȚIUNE: Chirurgie radicală, urmată de radio-chimioterapie concomitentă adjuvantă (2 cicluri FU-FOL Mayo, urmate de RTE 50 Gy, 1,8 - 2 Gy/fr., concomitent cu 2 cicluri FU-FOL bolus (Mayo) abreviat (4 zile), în săptămânile 1 și 5 de iradiere, sau 5 administrări FU-FOL săptămânal, urmate de încă 2 cicluri FU-FOL Mayo) (nivel B)

3.6. TUMORA RECTALĂ INOPERABILĂ FĂRĂ METASTAZE LA DISTANȚĂ

STANDARD: Radio-chimioterapie concomitentă (DT = 60 Gy, concomitent cu chimioterapie FuFol Mayo sau săptămânal) (nivel B)

La 40 - 50 Gy se face o reevaluare a operabilității:

dacă tumora s-a mobilizat - chirurgie radicală, urmată de chimioterapie adjuvantă cu unul din protocoalele prezentate mai sus

În caz contrar - se completează iradierea până la 60 Gy, urmată de chimioterapie cu unul din protocoalele prezentate la cazurile metastatice.

OPȚIUNI:

1. Radioterapie exclusivă - DT = 60 Gy (în caz de contraindicații pentru chimioterapie) (nivel C)

2. Chimioterapie exclusivă (în caz de contraindicații pentru RT) (nivel C)

Protocoale agreate de chimioterapie neoadjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab

- FOLFIRI +/- bevacizumab

- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab

- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab

În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator)

În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi secțiunea tratamente de salvare).

3.7. TUMORĂ RECTALĂ METASTATICĂ

3.7.1. TUMORĂ RECTALĂ REZECABILĂ CU METASTAZE HEPATICE SAU PULMONARE SINCRONE REZECABILE:

STANDARD:

chirurgie radicală a tumorii primare și rezecția sincronă sau într-un timp operator ulterior a metastazelor hepatice sau pulmonare (nivel A)

chimioterapie sau radio-chimioterapie neoadjuvantă, urmată de chirurgie radicală a tumorii rectale și a metastazelor (sincron sau ulterior) (nivel B)

După rezecția completă (R0) a metastazelor și tumorii rectale:

fără tratament preoperator - radio-chimioterapie concomitentă și chimioterapie adjuvantă (nivel B)

chimioterapie fără radioterapie preoperator - radio-chimioterapie concomitentă pe pelvis (nivel B)

radio-chimioterapie neoadjuvantă - chimioterapie adjuvantă (nivel B)

Protocoale agreate de chimio-radioterapie concomitentă:

- FU-FOL bolus (Mayo), eventual abreviat (4 zile), în săptămânile 1 și 5 de iradiere

- FU-FOL săptămânal

- 5 FU 225 mg/mp iv perfuzie continuă în cursul celor 5 săptămâni de iradiere

Protocoale agreate de chimioterapie neoadjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab

- FOLFIRI +/- bevacizumab

Protocoale agreate de chimioterapie adjuvantă (vezi anexă):

- FU-FOL bolus (Mayo), 6 luni

- FU-FOL infuzional (DeGramont), 6 luni

- FOLFOX, 6 luni

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice: combinație între rezecție chirurgicală și ablație cu radiofrecvență (nivel C)

3.7.2. METASTAZE SINCRONE NEREZECABILE:

IP (ECOG) = 0-2

STANDARD: chimioterapie paleativă (nivel A)

Protocoale agreate de chimioterapie paleativă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab

- FOLFIRI +/- bevacizumab

- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab

- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab

- Capecitabină

- UFT + Leucovorin

Răspunsul trebuie evaluat după fiecare 2 - 3 luni.

În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator).

În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi secțiunea tratamente de salvare).

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice exclusive nerezecabile: ablație cu radiofrecvență combinată cu chimioterapia paleativă (nivel C).

IP (ECOG) = 3-4

STANDARD: tratament simptomatic

În cazul în care IP se ameliorează, se recomandă chimioterapie paleativă (vezi mai sus).

OPȚIUNI: Tratamente locale (paleative):

- rezecție limitată a tumorii rectale
- colostomie
- recanalizare laser sau stent
- radioterapie +/- chimioterapie concomitentă

Pacienții cu boală metastatică de la debut (metastaze sincrone) primesc fie inițial tratament locoregional și apoi tratament sistemic fie invers. [IV, D]. Vârsta, comorbiditățile, preferința pacientului, extensia tumorii primare și a bolii metastatice sunt factori care trebuie avuți în vedere în alegerea modalității inițiale de abord terapeutic.

Pentru cazuri selectate tratamentul poate include chirurgia metastazelor hepatice sau pulmonare rezecabile. [III, A] Alte proceduri chirurgicale, stentare [III, A] sau radioterapie trebuie considerate ca proceduri paliative. [II, A]

Chimioterapia paliativă de linia I trebuie inițiată precoce și constă în 5 FU/leucovorin în diferite variante și regimuri de combinații cu oxaliplatin sau irinotecan, cu sau fără bevacizumab [I, A] sau cetuximab la pacienții cu k-ras non-mutant. [I, A]

Linia a II-a de chimioterapie și linia a III-a pentru cazuri selecționate, trebuie indicată pacienților care mențin un status de performanță bun. [I, A]

3.7.3. TRATAMENTE DE SALVARE

A. EȘEC PRIN RECIDIVE LOCALE

- Reintervenție - dacă este posibil.
- Radio-chimioterapie neoadjuvantă - dacă reintervenția nu este posibilă sau s-a rezumat la o laparotomie și pacientul nu a efectuat anterior radioterapie
- Chimioterapie neoadjuvantă - dacă reintervenția nu este posibilă sau s-a rezumat la o laparotomie și pacientul a efectuat anterior radioterapie.

Sunt de ales protocoalele moderne, cu rate de răspuns obiectiv de minim 50 - 60%, eventual cu asocierea de bevacizumab (și/sau probabil în viitor de cetuximab) în vederea maximizării șanselor de convertire la operabilitate.

Protocoale agreate de chimioterapie neoadjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab
- FOLFIRI +/- bevacizumab
- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab
- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab

În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator)

În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi mai jos).

Pacienții cu recurență (dacă radioterapia nu a fost efectuată inițial) pot să primească radioterapie cu chimioterapie concomitentă.

În cazul pacienților preradiotratați se va încerca suplimentarea dozei de radioterapie, utilizând fie radioterapie externă, fie brachyterapie, fie radioterapie intraoperatorie (IORT), în funcție de dozele tolerate de țesuturile normale. [IV, D].

Intervenția chirurgicală se va tenta la 6 - 8 săptămâni după radioterapie.

În cazul pacienților preradiotratați și la care chirurgia de salvare nu este posibilă, chimioterapia sistemică este o opțiune.

B. EȘEC PRIN METASTAZE +/- RECIDIVĂ LOCOREGIONALĂ

a. Metastaze hepatice sau pulmonare rezecabile:

STANDARD: chirurgie radicală (nivel A)

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice: combinație între rezecție chirurgicală și ablație cu radiofrecvență (nivel C)

După rezecția completă (RO) a metastazelor: chimioterapie adjuvantă (nivel B)

Protocoale agreate de chimioterapie adjuvantă (vezi anexă):

- FOLFOX, 6 luni
- FOLFIRI, 6 luni
- FU-FOL bolus (Mayo), 6 luni
- FU-FOL infuzional (DeGramont), 6 luni
- Capecitabină 24 săptămâni
- Floxuridină + Dexametazon intraarterial hepatic +/- FuFol iv, 6 luni

b. Metastaze nerezecabile +/- recidivă locoregională:

IP (ECOG) = 0-2

STANDARD: chimioterapie paleativă (nivel A)

OPȚIUNI: Tratamente locale (paleative):

- în caz de recidivă locală
- colostomie
- recanalizare laser sau stent
- radioterapie +/- chimioterapie concomitentă

Protocoale agreate de chimioterapie paleativă (vezi anexă):

- FOLFOX +/- bevacizumab
- FOLFIRI +/- bevacizumab
- FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab
- FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab
- Capecitabină
- UFT + Leucovorin

Răspunsul trebuie evaluat după fiecare 2 - 3 luni.

În caz de reconversie la operabilitate: chirurgie radicală +/- chimioterapie adjuvantă (în funcție de durata tratamentului preoperator)

În caz de eșec: chimioterapie de salvare (vezi mai jos).

OPȚIUNE pentru metastazele hepatice exclusive nerezecabile: ablație cu radiofrecvență combinată cu chimioterapia paleativă (nivel C).

C. CHIMIOTERAPIA DE SALVARE

Protocolul de chimioterapie de salvare va fi ales în funcție de tratamentul anterior (vezi tabelul de mai jos), IP, comorbidități și toleranța la chimioterapia anterioară.

În cazul în care IP = 3-4, se indică doar tratament simptomatic.

Chimioterapia linia I	Chimioterapia linia II	Chimioterapia linia III
FOLFOX +/- bevacizumab	Irinotecan/FOLFIRI	Irinotecan + Cetuximab
FOLFIRI +/- bevacizumab	FOLFOX Irinotecan + Cetuximab	Irinotecan + Cetuximab FOLFOX
FU-FOL bolus (Mayo) +/- bevacizumab FU-FOL infuzional (DeGramont) +/- bevacizumab Capecitabin• UFT + Leucovorin	FOLFOX Irinotecan/FOLFIRI Cetuximab	Irinotecan +/- Cetuximab

IP (ECOG) = 3-4

STANDARD: tratament simptomatic

OPȚIUNI: Tratamente locale (paleative):

- în caz de recidivă locală
- colostomie
- recanalizare laser sau stent

În cazul în care IP se ameliorează, se recomandă chimioterapie paleativă (vezi mai sus).

CAP. 4

URMĂRIRE PERIODICĂ ȘI EVALUARE

St. I - III TNM	1 an	2 ani	3 ani	4 - 5 ani
Examen clinic	la 3 luni		la 6 luni	
ACE	la 3 luni		la 6 luni	
Colonoscopie	la 3 ani după • 2 colonoscopii normale făcute la 1 an interval			
Ecoendoscopie (numai pentru tumori rectale)	la 6 luni		anual	
Ecografie abd.	la 6 luni			anual
Rgr. pulmonar•	anual			

Urmărire după tratamentul adjuvant în cancerul de colon

Nu există nici o dovadă certă care să arate că urmărirea periodică după tratarea cu succes a pacienților cu cancer colorectal îmbunătățește rezultatele acestora.

Totuși poate fi clinic benefic pentru identificarea recurenței cancerului colonic într-un stadiu în care diagnosticul recidivei are implicații terapeutice (de exemplu chirurgie pentru boala metastatică sau pentru recurența locală).

În absența unui standard bazat pe dovezi, o schemă de urmărire propusă pentru identificarea pacienților care pot beneficia de chirurgie de salvare și pentru prevenirea unui al doilea cancer de colon este următoarea:

- anamneză, examen clinic și determinarea valorii CEA (dacă inițial valoarea a fost crescută) la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani și apoi la fiecare 6 - 12 luni în al 4-lea și al 5-lea an după chirurgie. Colonoscopie la un an și apoi la fiecare 3 ani pentru identificarea adenoamelor sau carcinoamelor metacrone;

- examenul CT toraco-abdominal poate fi de asemenea recomandată la fiecare 6 luni în primii 3 ani pacienților cu risc crescut de recurență;

- alte determinări de laborator sau examinări radiologice sunt fără beneficiu dovedit și ar trebui limitate la pacienții cu simptome sugestive.

Urmărire după tratamentul adjuvant al cancerului rectal

Urmărirea vizează identificarea pacienților care necesită chirurgie de salvare, îngrijiri paliative sau prevenirea celui de al II-lea cancer colorectal. Nu există dovezi puternice care să demonstreze că urmărirea riguroasă după tratamentul primar curativ ameliorează prognosticul pacienților cu cancer rectal.

Recomandările pentru urmărire sunt reprezentate de:

- anamneză și rectosigmoidoscopie (dacă este posibil) la fiecare 6 luni în primii 2 ani; [V, D]. Colonoscopia completă trebuie făcută în primul an dacă nu a fost efectuată la momentul diagnosticului inițial (ex. în cazurile cu obstrucție).

- anamneză și colonoscopie cu rezeecția polipilor colonici la fiecare 5 ani. [IB]

- examenul clinic, de laborator și examinările radiologice sunt cu eficacitate nedovedită, motiv pentru care ar trebui restrânse doar la pacienții cu simptome sugestive. [A]

NOTĂ:

Nivelele de evidență [I - V] și gradele de recomandare [A - D] așa cum sunt folosite de ASCO sunt precizate între paranteze pătrate.
