

## DECIZII ÎN TRATAMENTUL MULTIMODAL AL CANCERULUI RECTAL LOCAL AVANSAT

L. Miron<sup>1</sup>, E. Târcoveanu<sup>2</sup>

1 Clinica de Oncologie – Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași

2 Clinica I Chirurgie – Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

**DECISIONS IN THE MULTIDISCIPLINARY THERAPY OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER (Abstract):** The management of rectal cancer requires an individualized, multidisciplinary approach, based on careful assessment of tumor location, stage and resectability. Sharp, total mesorectal excision (TME) with autonomic nerve preservation is the radical surgical technique of choice, in conjunction with low anterior resection or abdominoperineal resection. The most important factor in rectal surgery is circumferential or lateral resection margins (CRM), the ability to obtain negative CRM being associated with a better outcome, decreased risk of local recurrence and distant metastases, and increased survival. It is critical that patients with potentially involved margins are identified before surgery, so that this risk may be reduced with preoperative therapy. Continuous infusion of 5-fluorouracil (5-FU) concomitantly with preoperative radiotherapy (RT) and four cycles of 5-FU as additional systemic treatment following TME is the current standard of care for locally advanced rectal cancer. Contemporary chemotherapeutics, such as oral fluoropyrimidines (capecitabine), oxaliplatin, irinotecan, and targeted therapies, such as bevacizumab and cetuximab have been incorporated into phase I and II studies with preoperative RT for the treatment of rectal cancer. Ongoing phase II studies will determine whether these novel combination regimens offer an advantage compared with 5-FU-based combined modality programs. The substantial improvement in local control in the last two decades has not paralleled with a similar decrease in the development of distant metastases, which has now become the predominant mode of failure for rectal cancer.

KEY WORDS: RECTAL CANCER, PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY, TOTAL MESORECTAL EXCISION

Corespondență: Conf. Dr. Lucian Miron, Clinica de Oncologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței nr. 1, 700111; e-mail: : lucmir@gmail.com\*

### INTRODUCERE

Cancerle colo-rectale (CCR) reprezintă 15% din toate cancerle umane (locul doi în lume, al treilea în România la ambele sexe), cu rate crescute de morbiditate (aproximativ 3,5 milioane cazuri anual) și mortalitate (circa 400.000 pe an) [1].

Managementul cancerului rectal (CR) necesită un abord pluridisciplinar cu evaluarea individuală în funcție de localizarea tumorii, gradul de rezecabilitate și statusul general al pacientului.

Deși incidența CCR distale (rectal și sigmoidian) a scăzut în frecvență, cu creșterea concomitentă a cancerelor colonului proximal, aproximativ 1/4 dintre toate CCR sunt localizate la nivelul rectului [2].

În ultimele două decade, managementul CR a înregistrat succese în special în controlul bolii locale, odată cu introducerea *exciziei totale a mezorectului* (ETM) ca tehnică standard asociată cu: scăderea recidivelor locale (de la 40% în anii 1970 la

---

\* received date: 21.06.2008

accepted date: 25.06.2008

<10% actual), și creșterea supraviețuirii (de la 50 la 75% în ultimii 40 de ani) [3]. Pe de altă parte rezecția anterioară joasă tinde să înlocuiască treptat rezecția abdomino-perineală, cu creșterea ratelor de preservare a sfincterului anal de la <10% în 1970 la > 80% în anii 2000. Progrese importante se datorează atât imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) ca procedură standard de stadializare cât și examenului histopatologic detaliat în definirea riscului de recidivă locală și sistemică.

Creșterea controlului local nu a fost însă asociată cu succese similare în controlul metastazelor la distanță, care survin la 30% dintre toți pacienții cu CR [4].

Chirurgia rămâne tratamentul primar, care poate determina vindecarea a 45% dintre pacienții cu CR [5]. În boala localizată, strategia terapeutică actuală presupune urmărirea unor obiective precum diminuarea riscului de boală reziduală pelvină (preferabil <5%), cu prețul unor morbidități acute și cronice minime, și conservarea funcției sfincterului anal. Totuși, atingerea acestor obiective, este posibilă numai la un număr mic de pacienți (<10%) care se prezintă cu tumori fixate la peretele pelvin [6].

### **ROLUL DISECȚIEI MEZORECTALE CU MARGINI CIRCUMFERENȚIALE NEGATIVE**

Scopul rezecției tumorilor rectale este excizia completă a tumorii (cu margini adecvate) și a ganglionilor limfatici, în scopul reducerii riscului de recidivă locală și diseminare la distanță. Rezecția totală radicală cu ETM și preservarea nervilor autonomi, pe cale abdomino-perineală anterioară, este tehnica chirurgicală radicală de elecție, iar rata mortalității și morbidității postoperatorii este redusă (1-7%, respectiv 13-20%), cu o supraviețuire la 5 ani de 74-87% [7].

*Excizia totală de mezorect (ETM)* reprezintă momentul chirurgical esențial pentru prognosticul cancerelor rectale. Mezorectul este definit ca țesutul vascular, limfatic și neural aderent circumferențial la rect, de la promontoriul sacrat la mușchii ridicători anali. În ETM, planurile de disecție includ porțiunea de țesut adipos a mezorectului. Această fascie formează *marginile de rezecție circumferențiale (MRC)* [8]. Când tumora invadează aproape de limita de 1 mm față de MRC potențiale sau de ceea ce se numește marginile radiale ale specimenului chirurgical, riscul de recidivă este crescut, cu diminuarea supraviețuirii. Aprecierea MRC este un candidat mai bun nu numai pentru evaluarea rezultatelor, ci și pentru stabilirea etapelor ulterioare de tratament [9].

Toți pacienții cu CR ar trebui stadializați local cu ajutorul unui examen IRM de înaltă rezoluție. Acesta este capabil să anticipeze prezența tumorii la nivelul MRC, identificând pacienții din *grupa de risc crescut* (cu șanse scăzute de a se obține MRC negative), ce include: tumorile rectale cu MRC potențial pozitive, cu invazie peritoneală, T4, sau T3 cu invazie extramurală >5 mm, cu >4 ganglioni invadați, cu invazie vasculară, tumori cu extensie dincolo de fascia mezorectală sau dincolo de mușchii puborectali. Acești pacienți sunt candidați la chimio-radioterapia (CHT-RT) preoperatorie [10].

Un studiu britanic a relevat că obținerea MRC negative determină o rată de recidivă locală de 7% și numai 22% dintre pacienți dezvoltă metastaze la distanță. În schimb, obținerea MRC în limite <1 mm după chimio-radioterapie și chirurgie, semnifică un prognostic nefavorabil, conferind un risc crescut de recidivă locală și dublând riscul de dezvoltare a metastazelor la distanță. În studiul menționat, toți pacienții cu MRC <1 mm după CHT-RT neoadjuvantă recidivează, cu un interval fără boală de numai 10% la 3 ani [11].

### NECESITATEA UNEI STADIALIZĂRI CORECTE

Cel mai important factor în chirurgia CR este afectarea MRC. Dacă tumora este situată aproape de fascia mezorectală, rezecția radicală singulară cu MRC negative nu este fezabilă. Când planurile de rezecție sunt aproape de *muscularis propria*, șansele de a obține MRC negative sunt scăzute. Riscul de recidivă locală crește și prognosticul este cu atât mai nefavorabil cu cât tumora se apropie de joncțiunea ano-rectală. Din acest motiv, prima decizie legată de tratamentul unei tumori localizate în porțiunea distală a intestinului gros este diferențierea dintre cancerul de colon și rect. Aceasta este de importanță particulară pentru terapeut deoarece chimioterapia (CHT) reprezintă tratamentul adjuvant standard în cancerul de colon în prezența invaziei ganglionilor regionali, iar asocierea CHT-RT este utilizată ca tratament curent în CR extraperitoneale, administrat de preferință înaintea chirurgiei. Ratele de recidivă locală pentru tumorile localizate în 1/3 superioară a rectului sunt de 3-5 ori mai reduse comparativ cu tumorile rectale localizate distal [10].

Mai multe studii privind radioterapia (RT) preoperatorie au inclus pacienți cu CR localizate la >16 cm de sfîncterul anal. Această evaluare nu corespunde rectului extraperitoneal și se soldează cu posibila supratratere a tumorilor intraperitoneale prin RT. În alte studii a fost utilizată o limită mai conservativă, de 12 cm. Factori individuali, precum vârsta, sexul, înălțimea, greutatea și paritatea, pot contribui la variabilitatea distanței dintre sfîncterul anal și linia de reflexie peritoneală. Din aceste motive, se impune o stadializare preoperatorie cât mai exactă. Examenul IRM pelvin poate depăși aceste obstacole indicând linia de reflexie peritoneală și evidențiind cu acuratețe tumora prin imaginile de înaltă rezoluție. Un alt avantaj potențial al IRM este evitarea tratamentului preoperator, care nu este necesar la numeroși pacienți [12].

### ROLUL RADIOTERAPIEI ÎN OPTIMIZAREA REZULTATELOR CHIRURGIEI RADICALE

Recidiva locală și/sau metastazele la distanță survin la 50% din pacienții cu carcinom rectal. Factorii de risc semnificativi sunt prezența adenopatiilor metastatice și invazia profundă în peretele intestinal. În absența adenopatiilor, rata de recidivă pelvină este de 5-19% în stadiul I, de 15-30% în stadiul II, iar în stadiul III, incidența crește la >50% [1,12].

Radioterapia (RT) este utilizată în CR pentru a steriliza focarele tumorale microscopice, cu scăderea riscului de recidivă locală.

Până în 1990, rezecția chirurgicală a reprezentat singura modalitate terapeutică standard în cancerul rectal. La pacienții cu boală avansată loco-regional, adăugarea RT a demonstrat o ameliorare semnificativă a controlului local, însă fără impact asupra supraviețuirii generale [13].

Un studiu danez a analizat rolul asocierii RT preoperatorii la ETM. Rezultatele la 5 ani au arătat o reducere a recidivelor locale, de la 10,9% numai cu tratament chirurgical la 5,6% în grupul de pacienți iradiați. Nu au fost detectate diferențe în supraviețuirea pacienților [14].

Pacienții care au primit radioterapie preoperatorie au prezentat complicații acute și tardive postoperatorii mai frecvente față de pacienții tratați chirurgical per-primam (48 vs. 41%,  $p=0,008$ ). Majoritatea complicațiilor au constat în întârzierea vindecării plăgii perineale (29 vs. 18%), probleme mai frecvente de defecație și un impact negativ

asupra funcției sexuale la bărbați și femei [15]. Riscul de ocluzie intestinală a fost cea mai frecventă complicație într-un studiu suedez [16].

S-a constatat că un beneficiu mai mare prin asocierea RT este înregistrat de pacienții cu CR în stadiul III, comparativ cu stadiul I (scăderea ratelor de recidivă de la 20,6% la 1,7%) și la cei cu tumori localizate în porțiunea rectului mijlociu (între 5 și 10 cm de marginea anală) (de la 13,7% la 3,7%). Beneficiile RT preoperatorii sunt mai consistente în prezența unei ETM de bună calitate, care respectă criteriile Mercury [12].

Radioterapia ar putea fi omisă dacă examenul patologic a piesei de exereză confirmă un mezorect intact cu margini de rezecție radiale adecvate (>2 mm), penetrare tumorală minimă în grăsimea perirectală, un număr adecvat de ganglioni limfatici regionali negativi (>12), tumori moderat și bine diferențiate [13].

Concluziile mai multor studii actuale asupra asocierii RT la chirurgia cu ETM sunt:

- asocierea RT la chirurgie determină o reducere dramatică a riscului de recidive locală; reducerea este mai pronunțată în primii 2 ani dar avantajele se mențin și după 5 ani;
- numai unele subgrupe de pacienți beneficiază de RT asociată chirurgiei: tumorile în stadiul III și cele localizate în porțiunea mijlocie a rectului;
- toxicitatea asociată RT este mai pronunțată, în special riscul de disfuncție sexuală și cel de ocluzie intestinală (cele mai importante complicații tardive);
- nu toți pacienții trebuie tratați prin RT asociată chirurgiei, ci doar cei din categoria cu risc crescut de recidivă (tumori în stadiul T3 cu MRC pozitive sau potențial invadate, cu extensie de 1 cm în fascia mezorectală, cu invazie parietală completă - T2 sau în mușchii pubo-rectali); RT poate fi asociată postoperator, la pacienții la care nu s-a realizat ETM conform criteriilor Mercury [14].

### **RADIOTERAPIA PREOPERATORIE VERSUS POSTOPERATORIE**

Pe baza rezultatelor unui singur studiu, în 1990, *The US National Institutes of Health Consensus Conference* a stabilit ca standard CHT-RT postoperatorie pentru pacienții cu CR local-avansat, stadiile II și III (T3/N4 sau N+). Iradierea se poate face pe volumul-țintă de ordinul I (ganglionii pelvini, cicatricea perineală), II (pelvis), eventual III (ganglionii paraaortici), pe un câmp direct sau 2-4 câmpuri izocentrice, eventual *split course* [17].

În ciuda introducerii ETM, în cazurile local-avansate, riscul de recidivă locală și la distanță rămâne crescut. Studiile recente au accentuat rolul central al RT asociate chirurgiei pentru optimizarea controlului local, în special în stadiile II și III, în care CHT-RT este considerată actual tratamentul standard [1,2,12].

Standardul actual de tratament a fost dramatic schimbat în 2004, odată cu apariția rezultatelor studiului *German Rectal Study Group*, care a randomizat 823 pacienți cu CR local-avansate (T3-4 sau N+) pentru CHT-RT preoperatorie sau postoperatorie. CHT-RT a constat din administrarea a 50,4 Gy în fracțiuni de 1,8 Gy concomitent cu 5-fluorouracil (5-FU) 1000 mg/m<sup>2</sup>, săptămânile 1-5. Chirurgia a constat din ETM la toți pacienții și a fost urmată de administrarea postoperatorie de 5-FU 500mg/m<sup>2</sup> în zilele 1-5 (4 cicluri de 28 de zile). Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 68% vs. 65%, iar supraviețuirea generală de 76% vs. 74% [18].

RT preoperatorie a fost mai eficace decât cea postoperatorie. Reducerea semnificativă a riscului de recidivă locală după CHT-RT comparativ cu RT singură a

fost comunicată în 8 studii clinice randomizate, cu reducere proporțională a ratelor de recidivă locală [19]. În studiul randomizat efectuat de *Dutch Colorectal Cancer Group* pe 1861 de pacienți cu CR „rezecabile” cu RT preoperatorie (5 Gy x 5) și ETM vs. ETM singură. După o supraveghere mediană de 2 ani, ratele de supraviețuire au fost identice (aproximativ 82%), cu reducerea semnificativă a riscului de recidivă la 2 ani (2,4% în grupul cu RT preoperatorie față de 8,2% în grupul numai cu ETM), iar la 5 ani a demonstrat că ratele de recidivă locală la pacienții cu ganglioni negativi rămân la nivelul de 15-20% [14].

Ghidurile actuale de tratament precizează că „în formele local-avansate, care sunt frecvent nerezecabile (T4, unele T3) se preferă CHT-RT preoperatorie cu doză totală de 50,4 Gy, 1,8 Gy/fracție, concomitent cu 5-FU, urmată de chirurgia radicală după 6-8 săptămâni. RT sau CHT-RT postoperatorie (ex. 50,4 Gy, 1,8-2,0 Gy/fracție) concomitent cu 5-FU nu se mai recomandă actual, dar se poate utiliza la pacienții cu MRC pozitive, cu perforație în aria tumorală sau în alte situații cu risc crescut de recidivă local, dacă RT nu poate fi administrată” [6].

Avantajele RT preoperatorii pot fi concretizate în:

- ameliorarea controlului local și a supraviețuirii fără recidivă;
- creșterea rezecabilității prin reducerea volumului tumoral (*down-staging*);
- diminuarea posibilității de diseminare intraoperatorie a bolii neoplazice;
- sterilizarea micrometastazelor și/sau a adenopatiilor regionale;
- creșterea procentelor de preservare a sfincterului anal;
- complianță crescută.

Riscul este cel al unui tratament excesiv al stadiilor precoce (stadiul I), motiv pentru care este necesară o stadializare pe baza examenului IRM.

### **RADIOTERAPIA DE SCURTĂ DURATĂ (5 X 5 GY) VERSUS RADIOTERAPIA CONTINUĂ**

Una dintre dilemele actuale privește modalitatea de planificare a tratamentului, mai precis RT de durată scurtă (5 x 5 Gy) vs schema de administrare pe termen lung (doză totală 50,4 Gy) în combinație cu CHT. Ultima modalitate este preferată pentru reducerea volumului tumoral [20]. Studiile comparative cu cele două modalități de etalare nu au demonstrat diferențe semnificative. Deși RT de durată scurtă (*short course*) nu scade frecvența MRC negative la pacienții tratați cu chimio-radioterapie, MRC pozitive obținute au scăzut cu 9% după RT de durată scurtă (un singur studiu randomizat) [21]. Asocierea RT de durată scurtă la ETM determină rezultate mai bune în termenii ratelor de recidivă locală după 5 ani [12]. Nu au fost depistate diferențe nici în termenii ratelor de preservare a sfincterului anal. La pacienții cu CR local-avansate, efectul de diminuare a volumului tumoral nu a fost constatat cu ocazia intervenției chirurgicale la un interval de 7-10 zile după începerea RT de durată scurtă [22]. Un alt dezavantaj este acela că dozele mari de RT pe fracție cresc incidența efectelor tardive, cum ar fi leziunile la nivelul intestinului subțire [16].

### **ROLUL CHIMIOTERAPIEI ASOCIATĂ RADIOTERAPIEI**

Când este administrată înaintea chirurgiei, RT induce un răspuns obiectiv cu un beneficiu potențial în termenii de rezecabilitate și/sau conservare a sfincterului anal în tumorile voluminoase, proximale. Chimioterapia (CHT) concomitentă a demonstrat o ameliorare suplimentară a acestor efecte [13].

Scopul CHT-RT preoperatorii este de a maximaliza conversia la operabilitate a tumorii rectale (mizând pe efectul de radiosensibilizare), precum și ameliorarea controlului sistemic prin eradicarea bolii micrometastatice. Recent, alte două studii mari randomizate au confirmat superioritatea CHT-RT preoperatorii comparativ cu RT singură – creștere de 3-4 ori a ratelor de răspuns patologic complet (11-15 și 20-26% vs. 3-5 și 6-12%). Mai important, asocierea CHT la RT reduce ratele de recidivă locală (7,6 și 8,6% vs. 17,1 și 16,5%) față de RT singură [20,24].

5-fluorouracil (5-FU) este unul din cele mai frecvent chimioterapice utilizate în cancerul colo-rectal [1,2,12]. Indiferent de administrare (înainte sau după chirurgie) CHT-RT conferă un beneficiu semnificativ în termenii controlului local, însă studiul de referință întreprins de *German Rectal Cancer Study Group* a demonstrat că protocoalele preoperatorii pe bază de 5-FU, administrate continuu timp de 4 săptămâni sunt mai eficiente în asigurarea controlului local, decât același tratament administrat postoperator (rata de recidivă locală la 5 ani a fost de 6% vs. 13%). Incidența toxicității pe termen lung (în special gastro-intestinală) favorizează grupul tratat preoperator.

CHT-RT preoperatorie este mai bine tolerată, asigură un mai bun control local și poate fi considerată ca un nou standard în CR, deși nu au fost observate diferențe în frecvența apariției metastazelor la distanță [18].

### **RADIOTERAPIA PREOPERATORIE ASOCIATĂ CU NOI AGENȚI**

Toți noii agenți utilizați în ultimii 10 ani în asociere cu RT în CR (*irinotecan, oxaliplatin, capecitabina, cetuximab, bevacizumab*) prezintă proprietăți radiosensibilizante. Studiile actuale investighează incorporarea acestor agenți în CHT-RT tumorilor local-avansate, cu scopul particular de a crește controlul metastazelor la distanță și/sau tolerarea terapiei [26].

*Capecitabina* este o fluoropirimidină orală care imită farmacocinetica perfuziei continue de 5-FU și este convertită activ în metabolitul 5-FU de către enzima timidilat-fosforilaza, în țesutul tumoral. Asocierea RT preoperatorii cu capecitabina determină efecte antitumorale crescute comparativ cu RT sau CHT singură [25].

*Oxaliplatin* este un derivat de platină care prezintă o activitate substanțială în cancerul de colon. Utilizat în monoterapie la pacienții cu CCR metastatice, oxaliplatin determină rate de răspuns de circa 20%, iar în asociere cu 5-FU și acid folinic, de peste 50%, conducând la o supraviețuire fără boală semnificativ mai lungă față de 5-FU și acid folinic. Ca și alți derivați de platină, oxaliplatin este un radiosensibilizator și din acest motiv ar putea ameliora rezultatele CHT-RT preoperatorii în termenii controlului local și prevenirii bolii metastatice [27]. Un studiu de fază I a demonstrat că asocierea preoperatorie a RT cu oxaliplatin și 5-FU cu acid folinic este fezabilă. Un alt studiu de fază II a demonstrat că această asociere preoperatorie (cu oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 și 29) este bine tolerată, fără toxicitate secundară asociată chirurgiei și rate parțiale de răspuns de 15% [28].

Termenul de *terapie țintită* se referă la o nouă generație de medicamente antineoplazice ce au drept scop interferarea unor proteine specifice cu rol critic în creșterea și progresia tumorală. Introducerea cu succes a noilor agenți moleculari în tratamentul CCR metastatice a condus la ideea utilizării acestora (asociate RT) și în CR.

Angiogeneza reprezintă un proces complex, multistadial, cu rol esențial în creșterea și metastazarea tumorilor. *Bevacizumab* (*Avastin*<sup>®</sup>) leagă factorul de creștere endotelial vascular blocând interacțiunea cu receptorii specifici de suprafață ai celulelor endoteliale (VEGFR), care joacă un rol central în proliferarea, migrarea și

supraviețuirea celulelor endoteliale. Este inhibată, astfel, formarea de vase noi, respectiv creșterea tumorală și metastazarea. Recent, studii experimentale în xenogrefele umane au indicat că blocarea VEGF servește ca un potențiator al efectelor RT, determinând o reducere a permeabilității vasculare și diminuarea presiunii interstițiale. Un studiu de fază I a demonstrat că administrarea bevacizumab concomitent cu 5-FU și RT determină efecte favorabile asupra CR avansate (T3 și T4). Datele clinice preliminare indică siguranța administrării acestui regim. După bevacizumab s-a observat o scădere semnificativă a presiunii sangvine în vascularizația tumorală și diminuarea densității vasculare. Asocierea bevacizumab, oxaliplatin, capecitabină și RT a fost testată în studii de fază I [1,12].

Receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) reglează creșterea mai multor tipuri de celule, atât epiteliale cât și non-epiteliale. *Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>)* este un anticorp monoclonal IgG1 cu acțiune pe receptorii EGFR, care inhibă legarea de receptor a factorului epidermal de creștere și blochează consecutiv proliferarea celulară [1].

Investigațiile preclinice au asociat supraexpresia EGFR cu radiorezistența atât *in vivo* cât și *in vitro*. Studiile clinice au stabilit că expresia EGFR este un factor predictiv independent a răspunsului tumoral și prognosticului la pacienții cu CR tratați cu preoperator cu RT ± CHT, și au evaluat rolul inhibitorilor EGFR ca radiosensibilizatori. Asocierea capecitabina, irinotecan și cetuximab poate fi administrată în siguranță, fără compromiterea dozelor. Totuși, într-un studiu de fază I/II, Machiels et al. a raportat o toxicitate neașteptată după asocierea RT cu capecitabina și cetuximab [28]. Un studiu multicentric german a testat tolerabilitatea și eficacitatea asocierii preoperatorii cetuximab la RT, capecitabină și oxaliplatin. Nu s-au constatat regresii tumorale majore. Rezultatele acestor studii clinice au stimulat dezvoltarea altora care să stabilească cea mai bună secvență de administrare, și rolul posibil antagonic al triplei asociații.

Concluziile studiilor actuale privind rolul CHT în formele local-avansate de CR sunt:

- 5-FU (radiosensibilizare, secvențial, adjuvant) în asociație cu RT ameliorează rezultatele în formele local-avansate;
- derivații de 5-FU orali (capecitabina, UFT) sunt eficace și pot înlocui administrarea i.v.;
- integrarea combinațiilor chimioterapice cu RT preoperator și încorporarea noilor agenți moleculari (bevacizumab, cetuximab) reprezintă pasul următor;
- progresele substanțiale în ameliorarea controlului local trebuie urmate și de reducerea incidenței metastazelor la distanță (30%);
- necesitatea individualizării programelor terapeutice în funcție de caracteristicile tumorii/tratamentului;
- echipa multidisciplinară va implementa o strategie standardizată, dar selectată individual [29].

## CONCLUZII

Tratamentul CR a fost marcat de progrese majore, în special privind controlul local al bolii prin scăderea ratelor de recidivă; problema cea mai importantă continuă să fie reprezentată de boala metastatică. Introducerea, din acest motiv, a tratamentelor sistemice în strategia terapeutică rămâne un deziderat obiectiv.

Aprecierea valorii predictive a MRC în managementul CR, nu numai ca factor de prognostic dar și ca evaluare a etapelor ulterioare de tratament, a dus la aplicarea

precoce a CHT-RT în formele local-avansate de CR, la care examenul imagistic anticipează șanse reduse de obținere a negativității acestora. Din anul 2004, CHT-RT preoperatorie reprezintă standardul actual de tratament.

Al doilea progres major este reprezentat de integrarea asociațiilor de CHT cu RT preoperatorie. Cele mai recente tendințe utilizează tripla asociere, incluzând și terapia moleculară. Studiile de fază III în curs vor determina dacă noile asociații oferă un avantaj comparativ cu „clasicul” 5-FU în asociație cu radioterapia.

În secolul XXI, cancerul rectal a evoluat de la o condiție exclusiv chirurgicală la abordul pluridisciplinar înalt specializat.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Libutti SK, Tepper JE, Saltz LB, et al. Cancer of the rectum. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Wolter Kluivert/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1285-1300.
2. Skibber JM, Eng C. Colon, rectal, and anal cancer management. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, editors. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer; 2006. p. 704-732.
3. Minsky BD. Adjuvant treatment for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 427-477.
4. Aschle C, Lonaldi S. Multidisciplinary treatment of rectal cancer: medical oncology. *Ann Oncol* 2007; 18(suppl.9): ix114-ix121.
5. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1998; 227(6): 800-811.
6. Glimelius B. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2007; 18(suppl.2): ii23-ii24.
7. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1995; 181(4): 335-346.
8. Nagtegaal ID, Quirke Ph. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008; 25(2): 303-312.
9. Cervantes A, Rodriguez-Braun N, Navarro S, et al. Integrative decisions in rectal cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(suppl.9): ix127-ix131.
10. Nagtegaal ID, van Krieken HJM. The multidisciplinary treatment of rectal cancer: pathology. *Ann Oncol*. 2007; 18(suppl.9): ix122-ix126.
11. Mawdsley S, Glynne-Johns R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 745-752.
12. Cohen AM, Garofalo MC, DeSimone PhA, et al. Cancer of the rectum. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 2353-2370
13. Deutsch E, Ezra P, Mangoni M, et al. Radiotherapy for localized rectal cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(suppl.9): ix105-ix113.
14. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 638-646.
15. Marijnen CA, Kapiteijn E, van der Veide CJ, et al. 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: 817-825.
16. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8697-8705.
17. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264: 1444-1450.
18. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative chemotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1731-1740.
19. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284: 1008-1015.
20. Bosset J, Colette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1114-1123.



21. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. 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.
22. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1976-1984.
23. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(3): 601-614.
24. Gerad JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3 -4 rectal tumors; results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4620-4629.
25. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008; 26(3): 368-374.
26. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3983-3991.
27. Wsalty LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan, fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3456-3461.
28. Machielis JP, Duck L, Honhon C, et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOXCape study. *Ann Oncol.* 2005; 16: 1898-1905.
29. Roedel C. Radiation therapy combined with novel chemotherapy regimens and targeted agents for patients with rectal cancer. *American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting Educational Book.* Alexandria VA; 2008. p. 146-151.